

T.C.

Namık Kemal Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Ayşe Banu SARIFAKIOĞLU

**PSÖRİATİK ARTRİT HASTALARINDA KAN
SKLEROSTİN SEVİYELERİNİN HASTALIK
AKTİVİTESİ İLE PERİFERİK VE AKSİYEL İSKELET
TUTULUMUNA DAİR SUBGRUPLARIN
İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mehmet NAYİMOĞLU

TEKİRDAĞ-2020

T.C.

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Ayşe Banu SARIFAKIOĞLU

**PSÖRİATİK ARTRİT HASTALARINDA KAN
SKLEROSTİN SEVİYELERİNİN HASTALIK
AKTİVİTESİ İLE PERİFERİK VE AKSİYEL İSKELET
TUTULUMUNA DAİR SUBGRUPLARIN
İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mehmet NAYİMOĞLU

TEKİRDAĞ-2020

TEŞEKKÜR

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi birikimi ve tecrübeleri ile yetiŐmeme katkı sağlayan baŐta Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı baŐkanımız Doç. Dr. Ayşe Banu Sarıfakıoğlu ve değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Kübra Ustaömer'e,

Hasta temin edilmesinde yardımlarını esirgemeyen İç Hastalıkları, Romatoloji Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Rıdvan Mercan'a, deneysel kısmında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Savaş Güzel'e ve uzmanlık eğitimim boyunca çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan, hemŐire, sekreter ve personel ekibine,

Asistanlığım boyunca ve hayatımın her döneminde desteğini yanımda hissettiğim annem ve babam ile sevgili eŐim ve kızım Dünya'ya, sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	viii
SUMMARY.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.PSÖRİATİK ARTRİT.....	3
2.2. PSÖRİATİK ARTRİTTE SKLEROSTİNİN YERİ	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Çalışma Grubu.....	24
3.2. Klinik Değerlendirme ve Anketler.....	24
3.3. Laboratuvar Ölçümleri.....	25
3.4. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	27
4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Karşılaştırması.....	27
4.2. Hastalık Alt Gruplarının İncelenmesi.....	28
4.3. Hastalık Aktivitesi Ölçütlerine Göre Değerlendirilmesi.....	29
4.4. Kullanılan İlaçlara Göre Hastaların Değerlendirilmesi.....	31

4.5. Korelasyon Analizi.....	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	33
6. KAYNAKLAR.....	37
7. EK-1 ETİK KURUL KARAR FORMU.....	47
8. EK-2 ANKETLER.....	48



TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Moll ve Wright'in tanımladığı Psöriatik artrit tutulum şekilleri

Tablo-2. Psöriatik Artrit CASPAR Sınıflama Kriterleri

Tablo-3: Psöriatik Artrit ve Romatoid Artritin özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo-4: Psöriatik Artrit ve Ankilozan Spondilitin özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo-5: Anti-TNF ilaçlar ve genel özellikleri

Tablo-6: Çalışmaya katılan grupların klinik, demografik ve yaşam kalitesi özellikleri

Tablo-7: Çalışmaya katılan grupların laboratuvar özellikleri

Tablo-8: PsA alt gruplarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo-9: BASDAI'ye göre aktif-inaktif PsA hastaları ve kontrollerin karşılaştırılması

Tablo-10: CRP düzeyine göre PsA hastaları ve kontrollerin karşılaştırılması

Tablo-11: ESH düzeylerine göre PsA hastaları ve kontrollerin karşılaştırılması

Tablo-12: Aldıkları tedavilere göre PsA hastaları ve kontrollerin karşılaştırılması

Tablo 13: Sklerostin molekülü ile ilişki gösteren parametrele

SİMGE VE KISALTMALAR

ACR: American Collage of Rheumatology

ANA: Antinüklear-antikorlar

Anti-CCP: Anti citrulinated protein

Anti-dsDNA: Çift sarmallı DNA antikoru

AS: Ankilozan spondilit

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BMPs: Bone Morfogenic Proteins

BKİ: Beden-kitle indeksi

CASPAR: The Classification of Psoriatic Arthritis Study Group

CRP: C-reaktif protein

DİF: Distal interfalangial

DM: Diyabetes Mellitus

DMARD: Disease-modifying antirheumatic drug

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

GRAPPA: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis

HIV: Human immunodeficiency virüs

HLA: İnsan lökosit antijenleri (Human Leucocyte Antigen)

IgG: Immunoglobulin G

IL-17: İnterlökin-17

IL-23: İnterlökin-23

LEF: Leflunamid

LRP: Lipoprotein reseptörler

MKF: Metakarpofalangial

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MS: Multipl skleroz

MTX: Methotrexate

OPG: Osteoprotegerin

PsA: Psöriatik artrit

PİF: Proksimal interfalangial

RANK: NF-kappa ligand

ReA: Reaktif Artrit

RF: Romatoid faktör

SOAİİ: Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar

SPSS: Statistical Package of Social Science

SSZ: Sülfasalazin

TB: Tüberküloz

TDT: Tüberkülin deri testi

TGF-β: Transforming Growth Factor-beta

TNF: Tumor Necrosis Factor

VAS: Vizüel Analog Skalası

Wnt: Wingless-related integration site

WBC: White blood cells



ÖZET

PSÖRİATİK ARTRİT HASTALARINDA KAN SKLEROSTİN SEVİYELERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE PERİFERİK VE AKSİYEL İSKELET TUTULUMUNA AİT SUBGRUPLARIN İNCELENMESİ

Dr. Mehmet NAYİMOĞLU

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

59030 Süleymanpaşa/Tekirdağ

drmehmetnayimoglu@gmail.com

Amaç: Psöriatik artrit, spondiloartropatiler grubunda yer alan inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır. Eklemlerde meydana gelen hasarın patogenezi, kemik erozyonu ve yeni kemik oluşumu döngüsü şeklindedir. Sklerostin molekülü, bu döngü içerisinde yer almakta ve kemik yapımıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu molekül, çeşitli romatizmal hastalıklarda çalışılmış ve hastalık ile ilişkisi araştırılmıştır. Ancak PsA hastalarında, tutulum bölgelerine göre elimizde herhangi bir veri yoktur. Bu çalışmada PsA hastalarında, sklerostinin hastalık, hastalık aktivitesi ve tutulum bölgesi ile olan ilişkisi değerlendirilmektedir.

Gereç ve Yöntem: CASPAR kriterlerine göre PsA tanısı almış 57 hasta ve 27 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için CRP, ESH, BASDAI, DAS28-CRP skorları kullanıldı. Ayrıca yaşam kalitesi ve genel sağlık değerlendirmesi için SF-36 ve Nottingham Sağlık Profili kullanıldı.

Bulgular Çalışmamıza 57 PsA hastası [46.16 (20-67) yıl], ve 27 sağlıklı kontrol [47.48 (21-70) yıl] alındı. Hastaların cinsiyet dağılımı, PsA hastalarında 20 erkek (%35) ve 37 kadın (%65) ve kontrol grubunda ise 8 erkek (%30) ve 19 kadın (%70) idi. Hasta

grubunda, hastalık süresi 6 (0-40) yıldır. Yaş, cinsiyet dağılımı ve vücut kitle indeksi gruplar arasında benzerdir. Sklerostin seviyeleri toplam hasta grubunda, sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşüktü ($p<0.05$). Alt gruplarda da sklerostin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Diğer taraftan sklerostin düzeyleri açısından, PsA alt grupları arasında anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0.05$). Sklerostin ile CRP, ESH, DAS28-CRP, BASDAI ve BASFI arasında negatif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$, -0.1, -0.02, -0.17, -0.16 ve -0.07 sırasıyla).

Sonuç: Çalışmamızda sklerostin düzeyi, PsA hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük tespit edildi. Bu durum hastalık patogenezinde özellikle de yeni kemik oluşumu ve entezopati etyopatogenezinde sklerostinin yer alabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak bu molekülün, akut faz ve hastalık aktivite ölçekleri ile negatif korelasyonu, aktif hastalıkta yeni kemik ve entezit gelişim riskinin daha fazla olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Aksiyel, Kemik Formasyonu, Periferik Eklem, Psöriatik artrit, Sklerostin

SUMMARY

INVESTIGATION OF BLOOD SCLEROSTIN LEVELS IN DISEASE ACTIVITY, PERIPHERAL AND AXIAL SKELETON INVOLVEMENT IN PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS

Objectives: Psoriatic Arthritis is an inflammatory rheumatic disease in the group of spondyloarthropathies. The pathogenesis of joint damage is including bone erosion and new bone formation. The sclerostin molecule is involved in these cycle and known to be associated with the bone formation. This molecule has tested in some rheumatic disease and searched its relation with the disease. However, there is no data available for PsA patients according to their involvement regions. The aim of this study is relationship between involvement, activity and serum sclerostin levels in PsA patients.

Methods: 57 patients with PsA who fulfilled CASPAR criteria and 27 age, sex and body-mass-index matched healthy controls were included in the study. Disease activity was assessed by CRP, ESR, BASDAI, DAS28-CRP. Patients were also evaluated with SF-36 and Nottingham Health Profile for life quality and general health. Serum sclerostin, CRP and ESR were evaluated.

Results: 57 PsA patients [46,16 (20-67)] years and 27 healthy controls [47,48 (21-70) years] included in our study. According to gender, 20 male (%35) and 37 female (%65) in patient group and 8 male (%30) and 19 female (%70) in control group. Average duration of disease was 6 years (0-40). Sclerostin levels were significantly lower in the patient group compared to healthy controls ($p < 0.05$). When the PsA group was divided into peripheral and axial subtypes, sclerostin remained significantly lower in each PsA groups compared to controls. Otherwise, there were no differences between the PsA groups regarding sclerostin. There were significant correlation between sclerostin and CRP, ESR, DAS28-CRP, BASDAI, BASFI ($p < 0.05$, -0.1, -0.02, -0.17, -0.16 and -0.07 respectively).

Conclusion: In our study, sclerostin level was significantly lower in PsA patients than healthy controls. Sclerostin levels have a negative correlation with acute phase and disease activity scales. This result can show that the inflammation may be responsible for decreased sclerostin levels.

Key words: Axial, Bone Formation, Peripheric joint, Psoriatic arthritis, Sclerostin



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriyatik artrit (PsA), spondiloartropati (SpA) grubundan kronik inflamatuvar bir hastalık olup periferik, aksiyal iskelet veya her ikisinin de tutulumu ile gider. Hem periferik hem aksiyal iskelette kemik erozyonlarının yanında yeni kemik oluşumu gibi farklı kemik tutulumları bir arada görülebilir. Yapılan bir çalışmada PsA'lı hastaların %42'de direk grafilerde aksiyal iskelet tutulum, %63'ün de periferik eklem tutulumu olduğu görülmektedir [1].

Kemik metabolizması, kemik resorpsiyonunda görevli osteoklastlar ile kemik yapımında yer alan osteoblastlar arasındaki hassas dengeyle sağlanmaktadır. Bu dengenin sağlanmasında birçok madde direk veya dolaylı yoldan etki etmektedir. Özellikle sklerostin adlı molekülün, SpA grubundan olan Ankilozan spondilit'te (AS) kemik yapımında rol oynadığına dair güncel çalışmalar bulunmaktadır [2,3,4]. Sklerostin glikoprotein yapıda bir madde olup, kemik metabolizması üzerine etkisi bulunmaktadır ve Bone Morfogenic Proteins (BMPs) adı verilen Transforming Growth Factor- β (TGF- β) ailesinden olan multifonksiyonel bir growth faktör süper-ailesi üyesi olan proteinleri aktive eder [5]. Bu molekül de osteositlerde Wingless-related integration site (Wnt)/ β -katenin yolağının inhibitörü olarak görev almaktadır. Osteositlerde sklerostin salınımının azalması bu yolağın aktive olmasını sağlar ve kemik yapımının artışı ile sonuçlanır. Bu mekanizmanın bir sonucu olarak direk radyografilerde gördüğümüz hastalığa özgü bulgular olan eklem aralığında skleroz artışı, bambu kamışı, köprüleşme, sindesmofit gibi bulgular ortaya çıkmaktadır [5].

Bu çalışmanın amacı, SpA grubunda yer alan PsA hastalarında serum sklerostin düzeylerinin ölçülmesi, bu düzeylerin hasta olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılması, hastalık aktivitesi ile ilişkisinin ortaya dökülmesidir. Buna ek olarak, hasta grubun kendi içerisinde periferik eklem tutulumu ve aksiyal iskelet tutulumu alt gruplarının sklerostin

düzeyi ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda hasta grupları periferik ve/veya aksiyal omurga tutulumlarına göre sınıflandırılarak incelenmemiştir. Bu şekilde gruplandırıldığında, gruplar arası sklerostin düzeyiyle ilgili elimizde herhangi bir veri yoktur. Bizim çalışmamızda hasta grubu eş zamanlı periferik ve aksiyal eklem tutulumlarına göre de sınıflandırılmış, tutulum yeri ve sklerostin düzeyi arasındaki ilişki ortaya konmaya çalışılmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.PSÖRİATİK ARTRİT

2.1.1.Tanım ve Sınıflama

Psöriatik artrit, periferik eklemlerin, omurga ve entezis bölgelerinin kronik inflamatuvar artropatisidir. Psöriasis ile artrit arasındaki ilişki ilk kez 1818'de Alibert tarafından tanımlanmıştır. Psöriatik artrit terimi ise ilk defa Bazin tarafından 1860 yılında ortaya atılmıştır. Amerikan Romatoloji Cemiyeti tarafınca 1964 yılında ayrı bir hastalık olarak tanımlanmış ve 1974'de Romatoid faktör (RF) negatifliği nedeniyle seronegatif spondiloartropatiler grubuna dahil edilmiştir [6,7].

Psöriatik artrit, psöriasis ile ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalık olup, vücutta hemen hemen tüm eklem tiplerini tutabilen kronik, destrüktif bir artropatidir. Hastalık, spondiloartropatiler grubunda yer almakta ve romatoid faktör ve çoğunlukla anti sitrülüne peptid karşı (anti-CCP) antikorlar negatif bulunmaktadır. Eklem bulgularının (artrit, entezit) yanında eklem dışı bulgular (göz, bağırsak, kalp) da eşlik edebilir.

Psöriatik artrit, romatoid artrit (RA) ve diğer inflamatuvar artropatiler ile benzer özellikler taşıdığından tanısında zorluklar görülebilmektedir. Psöriasis varlığı tanıda önemli bir ipucu olmakla beraber %15'lik hasta diliminde PsA, psöriasisden önce ortaya çıkmaktadır. Görülme sıklığı kadınlarda bir miktar daha fazladır (E/K:1/1.4) [8]. Tipik olarak el ve ayaklarda küçük eklem tutulumu görülmekte ve en sık distal interfalangial (DİF) eklem tutulmaktadır. Hastaların yaklaşık %40'ın da vertebra ve sakroiliak eklem tutulumuna bağlı sakroileit mevcuttur [8]. Eklem tutulumu asimetric olup, eklem dışı tutulumlarda görülebilmektedir. Tendon-ligament inflamasyonuna bağlı olarak entesopati-entesit gelişimi görülmekte ve en sık aşil bölgesinde karşımıza çıkmaktadır [8]. PsA'da eklem tutulumu destrüktif karakterde olup eklem hasarı ile gider ve hastaların yarısında deformiteler

gelişmektedir. Bu duruma artrit deformans adı verilir. PsA genellikle 30-50 yaşları arasında başlar [9]. Hastaları yaklaşık %70'inde psöriasis sonrası PsA gelişirken, %15'lik diliminde cilt ve eklem bulguları eş zamanlı meydana gelir [10,11].

2.1.2.Epidemiyoloji

Psöriasis, genel popülasyonda %2-3 oranında görülür ve cinsiyete göre görülme sıklığı birbirine yakın olmakla beraber kadınlarda bir miktar daha sık görülmektedir. Artrit ile başvuran hastaların %7'sinde psöriasis mevcuttur. Psöriasislilerde ise inflamatuvar artrit prevalansı %6-48 arasında bulunmaktadır. Tipik olarak artrit, cilt lezyonları sonrası ortaya çıkar ancak 1/3 olguda aynı anda veya artrit ile başlangıç gösterebilir.

Psöriatik artrit tahmini prevalansı %0,04 ile %0,1 arasında, insidansı ise 100 binde 3.4-8 arasında değişmektedir. CASPAR tanı kriterlerinin yaygın kullanılmaya başlanması ile daha fazla epidemiyolojik çalışmalar gündeme gelmiştir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada psöriasisliler içerisinde PsA prevalansı %13.8 iken [12], ülkemizden bir çalışmada prevalans %25.4 bulunmuştur [13].

2.1.3. Etyopatogenez

2.1.3.a. Genetik Faktörler

Psöriasis ve PsA hastalarının yaklaşık yarısında birinci derece yakınlarında aile öyküsü mevcuttur. Yine aile çalışmalarında, 1. Derece yakınlarında PsA olanların, PsA geliştirme olasılıkları 55 kat fazla bulunmaktadır [14]. Hastalık geçişinde genetik komponentin önemli rol oynadığını düşündüren aile ve ikiz çalışmaları mevcuttur. Özellikle HLA klas 1 ile sıklıkla birliktelik göstermektedir [15]. Özellikle monozigot ikizlerde bu ilişki dizigot ikizlere göre daha fazla bulunması genetik faktörlerin önemini ortaya koymaktadır [16].

İnsan lökosit antijenleri (Human Leucocyte Antigen-HLA), HLA-B27, HLA-B13, HLA-B57 ve HLA-Cw*0602 genel popülasyona göre PsA hastalarında yüksek bulunmuştur. Ayrıca PsA ve Psöriasis hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışma da, HLA-B7 ve HLA-B27 antijenlerinin PsA grubunda görülme sıklığının artmış olduğu belirtilmiştir. [17]. Ancak PsA'da HLA-B27 sıklığı, AS ve Reaktif artrit (ReA) olduğu kadar yüksek değildir.

Bugüne kadar psöriasis ile ilişkili birçok gen lokusu tespit edilmiş, bunlar 1p, 3q, 4q, 6p, 10q, 16q, 17q, 19p ve 20p olup bunlar içinde özellikle 6p, 10q, 16q ve 17q, psöriasis ile kuvvetli ilişkisi mevcuttur [18,19]. Bazı gen bölgelerinin, PsA sıklığı ile ilişkili olabileceğine dair birçok çalışma mevcuttur. Kuzey Amerika'dan yapılan bir çalışma da, kromozom 16q üzerinde kodlanan CARD15 geninin, artmış prevalans ile ilişkili olabileceğini vurgulamaktadır (20). Yine TNF gen polimorfizminin daha erozif seyirli hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [21].

2.1.3.b. İmmünolojik Faktörler

Psöriasis ve PsA'da immünolojik mekanizmalar, özellikle cilt ve sinoviyal lezyonlarla ilişkili bulunmaktadır. Plazma seviyesi artmış immünglobulinler (Ig) ve antinükleer-antikorlar (ANA), doğrudan derinin stratum korneum tabakasını hedef almaktadır. RA'da olduğu gibi özellikle sinoviyal sıvıda bulunan pro-inflamatuar sitokinler (TNF-alfa, IL-1, IL-6 ve IL-8) artar [22].

PsA ile ilgili esas sorulardan biri, Th-17 hücrelerinin hastalık mekanizmasındaki merkezi konumu üzerinedir. Bir çalışmada, CD4+ Th-17 ve CD8+ Th-17 hücrelerinin PsA'lı hastalarda, RA'lı hastalar ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir [23]. Ayrıca CD8+ hücrelerin, sinoviyal sıvıda PsA'lılar da, RA'lı hastalara göre daha yüksek olduğu, bu yüksekliğin eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile korele ve power-doppler görüntüleme ile aktif sinovit ile ilişkili olduğu gösterilmektedir. Yine psöriasis hastalarında yapılan bir çalışmada, IL-23 serum düzeylerinin psöriatik hastalarda, sağlıklı kontrollere göre artmış olduğu saptanmıştır [24]. Bu sebeptendir ki, IL-17 ve IL-23 yollarını hedef alan ve PsA tedavisinde kullanıma giren birçok yeni ajan mevcuttur

Osteoklastik öncü maddelerin, erozif seyirli PsA'lı hastaların serumlarında, sağlıklı kontrollere göre daha fazla oldukları bildirilmiştir [25]. Bunlardan biri, reseptör activator of NF-kappa ligand (RANKL) olup, osteoprotegerin (OPG) ile bağlanması sonucu aktive olup, osteoklastogenezisi ve subkondral kemik erozyonunu başlatır. Bu mekanizmanın da kemik ve eklem komplikasyonları (entezite, ankiloz, periostit, sindesmofit) ile yakın ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yine çok açık olmamakla birlikte, Wnt, BMPs ve prostoglandin E sinyal yollarının da rol oynadığı düşünülmektedir [26].

2.1.3.c. Çevresel ve Diğer Faktörler

Birçok çevresel faktör, enfeksiyonlar (bakteriyal ve viral) ve travma, psöriasis ve PsA gelişiminde rol oynamaktadır. Örneğin, streptokok enfeksiyonları özellikle tonsillektomili hastalarda psöriasis gelişimini kolaylaştırdığı, hatta psöriatik plaklardan elde edilen örneklerde streptokok kolonizasyonunun baskın olduğu gösterilmiştir [27].

Travmaya yatkın vücut bölgelerinde psöriatik lezyonların sıkça görülmesi (Kobner Fenomeni), travmanın psöriasis gelişimi üzerine etkisini göstermektedir [28]. Obezite, psöriasis gelişimi açısından bir risk faktörü olarak bilinir ve dolaylı olarak PsA gelişimi yönünden artmış risk olduğu tahmin edilmektedir. Genç adölesanlarda yapılan bir çalışmada, vücut kitle indeksinin yüksek olması, PsA gelişimi açısından istatistiki olarak yüksek bulunmuş ancak bu ilişkinin düşük derecede olduğu vurgulanmıştır (28). Sigara ile PsA gelişimi arasında ters bir ilişki olduğu vurgulanmakta ve bunun özellikle HLA-Cw06 alleli taşımayanlarda olduğu belirtilmektedir [30].

Lyme artriti ile PsA ilişkisinin araştırıldığı bir çalışma da, Lyme artriti'ni gelişen hastaların bir kısmında artritiden yaklaşık 4 ay sonra, farklı bir inflamatuvar artrit geliştiği (15 hasta RA, 13 hasta PsA 2 hasta Periferik SPA) gösterilmiştir [31]. Bu hastalar tipik olarak poliartrit şeklinde tutulum ve öncesinde psöriasis öyküsü olan hastalardır. Hastaların büyük bir kısmında Lyme artritine göre düşük titrede de olsa *Borrelia burgdorferi* immunoglobulin G (IgG) antikorları pozitifdir.

Sonuç olarak, enfeksiyon etkenleri, travma gibi çevresel faktörler, PsA patogenezinde ve hastalık sürecinde rol oynamaktadır.

2.1.4 Klinik Özellikler

PsA hastalarının en sık hastaneye başvuru nedenleri, artralji ve sabah tutukluluğudur. Hastaların yarısından çoğunda sabah tutukluluğu 30 dakikanın üzerinde ve dinlenmekle artış gösterirken, egzersizle kısmen düzelmektedir. Hastaların %70 ila 85'inde psöriasis öyküsü mevcuttur.

Etkilenen eklemlerde sıklıkla, şişlik, efüzyon ve hassasiyet gibi fizik muayene bulguları eşlik eder. Genellikle eklemler asimetrik tarzda tutulum gösterir ve DİF eklemleri ile spinal tutulum, hastaların %40-50'sinde görülmektedir [32]. İzole monoartritiden, spinal tutulumu kadar birçok farklı eklem tutulumu bir arada veya izole olarak görülebilir ve

takiplerde paternler arası geçiş olabilir. PsA'da görülen eklem tutulumu şekilleri Tablo-1'de gösterilmiştir [33].

Tablo-1. Moll ve Wright'in tanımladığı Psöriatik artrit tutulum şekilleri

Eklem tutulum şekilleri	Sıklığı (%)
Distal artrit	%5-55
Asimetrit oligoartrit veya monoartrit	%30-75
Simetrik poliartrit	%20-50
Spondiloartropati	%5-50
Artritis mutilans	<%10

En sık görülen eklem tutulum şekli, asimetrik oligoartriküler tutulumdur. Diz eklemının yanında DİF, proksimal interfalangial (PİF), metakarpofalangial (MKF) eklem tutulumları da görülebilir. Erkeklerde daha sık görülmektedir.

DİF eklem tutulumu ve artritis mutilans, PsA'da daha spesifik olan tutulum şekilleridir. DİF eklem tutulumunun diğer bir özelliği de tırnak lezyonları ve daktilit ile beraberlik göstermesidir [7]. Artritis mutilans ise ileri derecede eklem harabiyeti yapabilen, falanklarda kısalma ve teleskopik parmak deformitelerine yol açan geç dönem hastalık olarak kabul edilir.

Spinal tutulum hastaların %5-55 civarında görülmekle birlikte, uzun dönem takiplerinde sıklığı artmaktadır [34]. Erkeklerde daha sık görülmekte ve özellikle sakroiliak eklem tutulumu ile HLA-B27 arasında güçlü bir ilişki vardır. Daha ciddi tırnak lezyonları ve inflamatuvar barsak hastalığı bulguları, spinal tutulum ile birliktelik gösterebilir [35].

2.1.4.a Periartriküler ve Ekstraartriküler Bulgular

Entezit; tendonların, ligamentlerin ve sinovyumun kemiğe yapıştırıcı yerdeki inflamasyonudur. Sıklıkla aşıl tendonu, plantar fasya, epikondiller ve pelvik kemikte görülmektedir. Özellikle aşıl tendiniti ve enteziti, ultrasonografik olarak erken dönemde tanınabilir, PsA'lı hastalarda sağlıklı popülasyona göre artmış sıklıkta görülür [36]. Entezopatiler, PsA'da yaklaşık %35 sıklığında görülmektedir [37].

Daktilit; tendonlarda ve komşu sinovyumda inflamasyonla sonucu ayak ya da el parmaklarından bir ya da birkaçının tümüyle şişmesi ile karakterize bir durumdur ve sosis parmak olarak ta adlandırılır. MKF ve PİF eklemler arasındaki yumuşak dokunun izole şişliği olabileceği gibi eklemlerin de tutulumu eşlik edebilir. Sosis parmak, PsA hastalarının yarıya yakınında ortaya çıkabilir ve uzun dönemde ileri radyolojik hasarla birliktelik gösterir [37].

Tırnak değişiklikleri; pitting, onikolizis, hiperkeratoz gibi tırnak matriksi ve yatağını etkileyen psöriazisin karakteristik lezyonlardır. PsA hastalarının %80-90'ın da tırnak lezyonları mevcuttur [38]. En yaygın görülen tırnak değişikliği, ellerde pitting (tırnaklardaki çukurlaşmalar), ayaklarda ise hiperkeratozdur. Onikolizis ise tırnak yatağında ayrışma ile seyreden ve mantar enfeksiyonlarında da sık görülen bir bulgudur. Mantar kültürleri ile ayrımı yapılabilir. Diğer tırnak bulguları ise lökonişi (beyaz çizgilenmeler), lunula da kırmızı noktalanmalar ve tırnak plağında dökülmelerdir. Tırnak değişiklikleri, yüksek oranda DİF eklem tutulumu ile beraberlik gösterir [38].

Pitting ödem; ellerde ve ayaklarda diffüz şişlik ile karakterize ödemdir. Genellikle asimetrik ve eklem tutulumu eşlik edebilir. PsA'da diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir [39].

Oküler tutulum; konjonktivit ve üveit şeklinde olabilir. PsA hastalarında, %20 görülme sıklığı ile konjonktivit en sık göz tutulumudur. Üveit, genellikle bilateraldir ve lensin posteriorunda gelişir. Ani gelişen görme hasarı ve kırmızı göz kliniği ile seyreder. PsA'lı kadın hastalarda daha sıklıkla görülür. PsA'da %7 sıklıkla görülür ve aksiyal tutulumlu olanlarda daha fazladır [40,41]. Aksiyal tutulumlu olanlarda üveit, sadece periferik tutulumlu olan hastalara göre daha fazla HLA-B27 pozitifliği ile beraberdir. Ayrıca üveit, PsA'lı hastalarda, sadece psöriasisi olanlara göre daha sık görülür [42].

Kardiyak tutulum; PsA hastalarında her hangi bir kardiyovasküler hastalık veya risk faktörü olmamasına rağmen, erken ateroskleroz ve endotelial disfonksiyon gelişme riski sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmaktadır [43]. Birçok farklı mekanizmalar (sitokinler, kemokinler, adezyon molekülleri, endotel hücre zarı komponentlerine karşı gelişen antikorlar, hiperhomosisteinemi, oksidatif stres, yüksek CRP) erken vasküler hasar gelişiminden sorumlu tutulmaktadır [44]. Anti-TNF tedavinin, otoimmün hastalıklarda kardiyak tutulum üzerine olumlu etkisi bulunmaktadır. Bununla ilişkili bir çalışma da inflamatuvar artriti olan hastalarda,

anti-TNF tedavi ile inflamatuvar aktivitede ve aortik sertleşmede azalma olduğu bildirilmiştir [45].

Akciğer tutulumu; psöriazis hastalarının Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ve sarkoidoz gelişimi açısından risk altında olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Chiang ve arkadaşları, psöriazis hastalarının KOAH gelişimi açısından kontrol grubuna göre 2.35 kat daha fazla risk altında olduğunu göstermiştir [46]. Sarkoidozun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, bazı araştırmacılara psöriazis ve sarkoidoz ortak patolojik mekanizmalara sahiptir. Hatta sarkoidoz hastalarında, psöriaform lezyonlar bildirilmektedir [47]. Psöriazis veya PsA'da İnterstisyel Akciğer Hastalığı (IAH) gelişimi açısından çok az kanıt bulunmaktadır. 387 PsA hastası ile yapılan epidemiyolojik bir çalışma da, hastaların 190'ın da ekstraartiküler tutulum görülmüş ancak bunların sadece 2'sinde İAH'ı bulunmuştur. Her iki hastada da AS'nin karakteristik tutulumu gibi akciğer apeksinde fibrosis mevcuttur [48]. Ayrıca PsA hastalarında uzun süreli metotreksat (MTX) ve TNF inhibitörü kullanımına bağlı akciğer hastalığı gelişebilmektedir [49].

2.1.4.b Laboratuvar Bulguları

PsA'da hastalığa spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. Genellikle kronik inflamasyon ve akut faz cevabına ait bulgulardan oluşur. RF, ANA ve anti-CCP gibi otoantikorlar, PsA hastalarının çok küçük bir kısmında pozitif bulunmaktadır. RF, hastaların %2-10'un da, ANA hastaların yaklaşık yarısında düşük titrede ($\leq 1/40$) pozitif iken, %14'ün de daha belirgin ($\geq 1/80$) pozitiflik mevcuttur [50].

Hastalığa spesifik olmayan akut faz reaktanı artışı, hastaların yaklaşık %40 ila 50'sinde bulunur. Yine hastaların 3'te 1'in de ESH artışı ve lökositoz mevcuttur. Akut faz reaktanlarındaki bu artış RA'da olduğu kadar belirgin ve hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir.[51]

PsA'da uzun süreli steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçla (SOAİİ) kullanıma bağlı demir eksikliğine sekonder anemi veya kronik hastalığa bağlı anemi gelişebilir [52].

Psöriazis hastalarında PsA gelişimi açısından yol gösterici olarak kullanılabilen tek genetik marker, HLA-B27'dir. Özellikle spondiliti olan hastalarda, asemptomatik olsalar bile, tanısal açıdan önemlidir [52,53]. HLA-Cw06, psöriazis ve PsA ile ilişkili diğer bir doku antijenidir. Özellikle PsA'nın daha geç başlangıçlı olması nedeniyle, sadece psöriazisi

olanlarda, PsA hastalarına göre daha fazla görülmektedir. Klinik pratikte rutin tanısal test olarak kullanılmaz [54,55].

2.1.4.c Görüntüleme Bulguları

PsA'da diğer inflamatuvar artritlere göre daha karakteristik radyografik bulgular mevcuttur. Eklemlerde veya aynı parmağın farklı eklemlerinde aynı anda hem kemik erozyonları hem de yeni kemik oluşumu birlikte görülebilir. Diğer tipik radyolojik bulgular, terminal falanksalarda lizis, periostta kabarma, entezitler, bazı eklemlerde ileri kemik destrüksiyonu ve hokka kalem görünümüdür [56].

Erken dönemde ortaya çıkan radyolojik değişimler daha agresif hastalığın göstergesi olabilmektedir. PsA'lı hastaların yaklaşık 2/3'ün de tanı konulduğu anda, radyolojik hasar söz konusudur [57]. PsA'da aksiyal tutulumdan bahsetmek için AS'de olduğu gibi, simetrik grade 2 sakroileit veya unilateral grade 3-4 sakroileit olması beklense de PsA hastalarının büyük çoğunluğunda unilateral grade 2 sakroileit bulunmaktadır. Sindesmofitler de PsA'da görülmekte fakat AS'de olduğundan daha kaba görünümündedir. Paramarjinal ve vertebralari atlayarak ilerleme göstermektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), artiküler, periartiküler ve yumuşak doku patolojilerini saptamada direk grafilere göre daha duyarlıdır [58,59]. İlgili eklem komşuluğundaki kemik iliği ödeminin gösterilmesi, entezal bölgelerdeki subklinik inflamasyonun ortaya konmasında önemlidir [60].

MRG, hastaların 1/3'den fazlasında, hafiften ciddiye sakroileiti teşhis etmekte ancak genelde MRG bulguları ile hastanın semptomları korelasyon göstermemektedir. MRG, genellikle omurga mobilitesinde kısıtlanma ve hastalık süresi ile korelasyon göstermektedir [61]. MRG, aksiyal tutulumu olanlarda, sakroiliak eklemlerde, kemik iliği ödemi, erozyonu, sklerozu ve yeni kemik oluşumunu gösterir [62]. MRG, aynı zamanda omurgadaki asimetrik sindesmofitlerin, sternoklavikular eklem gibi diğer aksiyal eklem tutulumlarının gösterilmesinde de ön plana çıkmaktadır [63].

PsA, genellikle total kemik kitlesinde azalma ile giden bir hastalıktır, bu yüzden PsA, kemik dansitometri ile ölçülen kemik mineral yoğunluklarındaki azalma, osteoporoz ve artmış kırık riski ile ilişkilidir [64].

2.1.4.d. Sinoviyal Sıvı Bulguları

PsA'da sinoviyal sıvı bulguları, inflamatuvar karakterde olup, beyaz kan hücreleri (WBC) yüksek sayıda bulunur (2000-75000/ μ L). Artrosentez, PsA'da tanı koydurucu herhangi bir bulgu vermemekte, diğer inflamatuvar nedenlerin ayırımında yardımcı olmamakta ancak seprit artrit ayırıcı tanısında önem kazanmaktadır [65].

2.1.5. Tanı

PsA tanısı düşünülen bir hasta da iyi alınmış bir hastalık öyküsü çok önemlidir. Hasta önceki cilt lezyonları, eklem tutulumları ve entezitler açısından dikkatle sorgulanmalıdır. İnflamatuvar bel ağrısı, göz tutulumu, daktilit öyküsü, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) mutlaka araştırılmalıdır. Soygeçmişinde inflamatuvar artrit, İBH, psöriasis varlığı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede, psöriatik lezyonlar, tırnak lezyonları, artrit ve entezit varlığı gözden geçirilmelidir.

PsA tanısı genellikle, psöriasis sekonder gelişen inflamatuvar artrit sonrasında klinik olarak konur. Psöriasis hastalarında diğer artritler birlikte bulunabilir. Bunlar, RA, İnflamatuvar barsak hastalığı, osteoartrit, gut, reaktif artrit gibi hastalıklar olabilir. Daha az sıklıkla da olsa, PsA, psöriasisden önce ortaya çıkabilir (psöriatik artrit sine psöriasis). Bu gibi durumlarda PsA tanısını düşündürecek, DİF eklem tutulumu, asimetrik patern, tırnak lezyonları, daktilit, psöriasis aile öyküsü, HLA-Cw06 varlığı gibi bulgular aranmalıdır [66]. Cilt lezyonları açısından, hastanın farkedemeyebileceği veya hekimin gözden kaçırabileceği, sakral bölge, kulak arkası, sternum, meme altları ve aksiller bölge mutlaka muayene edilmelidir.

Laboratuvar testleri akut faz reaktanları, diğer oto-antikörleri ve HLA yönünden incelenebilir. Direk grafi ya da MRG ile sakroileit araştırılabilir, ultrasound ile entezit varlığı ortaya konabilir. Ayrıca İBH düşündüren durumlarda endoskopik inceleme gibi ileri tetkiklere başvurulabilir.

PsA tanısında, daha kolay ve pratik olarak kullanılabilen sınıflama kriterleri mevcuttur. Bunlar içinde en güncel ve yaygın kullanılan CASPAR kriterleridir [66].

Tablo-2. Psöriatik artrit CASPAR Sınıflama Kriterleri

Tanı: İnflamatuar eklem değişikliğine ilaveten skorun >3 olması ile tanı konur.

1)Psöriasis Bulgusu (a,b ve c'den herhangi biri)

a)Halen mevcut olan psöriasis (2 puan)

b)Psöriasis öyküsü

c)Psöriasis için aile öyküsü

2)Psöriatik tırnak değişiklikleri

3)RF negatifliği

4)Daktilit varlığı (a veya b)

a) Halen mevcut olan daktilit

b) Bir Romatolog tarafından kaydedilen daktilit öyküsü

5)Eklem çevresinde yeni kemik oluşum bulgusu

CASPAR kriterleri 2006 yılında, 588 PsA hastası üzerinde yapılan çalışma sonrası, %90'nın üzerinde hassasiyet ve duyarlılık ile sınıflama kriteri olarak kabul edilmiştir. Kriterleri, geçmiştekilere göre en önemli avantajı, psöriasis varlığı olmasa dahi hasta PsA olarak sınıflandırılabilir [67].

2.1.6 Ayırıcı Tanı

PsA ayırıcı tanısında, özellikle poliartriküler formu için, elin küçük eklemlerini tutan, romatoid nodüller ve tenosinovit nedeniyle artrit veya daktiliti taklit edebilen RA akılda tutulması gereken hastalıkların başında gelir. Özellikle cilt lezyonları henüz ortaya çıkmamış PsA olgularında sıklıkla tanıda güçlük yaşanmaktadır. Asimetrik eklem tutulumu, radyografilerde yeni kemik oluşumu, sosis parmak, tırnak lezyonları ve aksiyal tutulum gibi PsA özgü klinik bulgularla RA'ten ayırt edilebilir [68].

Tablo-3. Psöriatik artrit ve Romatoid artrit özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Psöriatik Artrit	Romatoid Artrit
Erkek:Kadın	1:1	1:2
Sabah tutukluluğu	Genellikle<30 dakika	Genellikle>60 dakika
RF pozitifliği	<% 10	% 80
Anti CCP pozitifliği	<% 10	% 70
HLA-B27 pozitifliği	% 50-60	% 6
DİF eklem tutulumu	% 30-50	Beklenmez
Sakroiliak/Spinal tutulum	% 30-50	Sadece servikal tutulum
Radyoloji	Erezyon ve yeni kemik oluşumu(daha çok DİF ekleminde)	Periostit Kemik Proliferasyonu Periartiküler osteopeni Erezyon (el bilek eklemi, MKF ve PİF)
Ekstra Artiküler Tutulum	Cilt bulgusu değişikliği Üveit	Tırnak Nodül Sikka sendromları Vaskülit

Yine ReA; asimetrik oligoartrit, entezit, sosis parmak gibi bulgularla beraber olabilir ancak hastanın genitoüriner yada gastrointestinal enfeksiyon öyküsü olması ile ayırt edilebilir. Asimetrik sakroileit ve oligoartrit ile seyredabilen enteropatik artritte ise gastrointestinal semptomların varlığı ve bağırsak duvarı biyopsi ile ayırıcı tanıya gidilebilir [69,70].

AS, aksiyal tutulumun ön planda olduğu PsA olgularında sıklıkla tanıda karışıklığa yol açar. Cilt bulguları haricinde asimetrik sakroileit, non-marjinal sindesmotit gibi radyolojik bulgular ve PsA'da servikal tutulumun artmış sıklığı ile ayırıcı tanıya gidilebilir [69]. Osteoartritin ve gutta sırasıyla, DİF eklemine tutması ve eklem çevresinde yaptığı birikimler ile daktilit benzeri bir tabloya neden olabilir [70].

Tablo-4. Psöriatik artrit ve Ankilozan spondilitin özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Psöriatik Artrit	Ankilozan Spondilit
Erkek:Kadın	1:1	9:1
Sakroiliak/Spinal tutulum	% 30-50	>% 90
Periferik Tutulum	% 70-80	% 40
Daktilit	Sık	Nadir
HLA B27	% 15-45	% 70-90
Spinal Radyoloji	Atlama tutulum Asimetrik	Devamlı tutulum Simetrik

2.1.7 Komorbiditeler

PsA hastalarında, en önemli komorbiditelerden biri kardiyovasküler hastalıklardır. Bu hastalarda kardiyak ölüm, inme ve myokard infarktüsü insidansı artmış bulunmaktadır, özellikle disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD) tedavisi almayan hastalarda bu risk daha fazla bulunmuştur [71].

PsA'lı hastalarda, hipertansiyon, ateroskleroz, diabetes mellitus, metabolik sendrom, karaciğer hastalıkları ve psikiyatrik hastalık sıklığında sağlıklı popülasyona göre bir miktar artış gözlenmektedir. Özellikle metabolik sendrom, PsA hastalık aktivitesi ile yakın ilişkili bulunmuştur [71,72]. Aynı şekilde DM sıklığı da hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermektedir [74]. Ateroskleroz sıklığı, PsA hastaları arasında artmış iken malignite sıklığında anlamlı bir artış bulunamamıştır [75,76]. Depresyon ve anksiyete ise, sadece psöriasisi olanlara göre, PsA'da daha sık görülmektedir [77].

Amerika'da yapılan bir çalışmada, psöriasisi olan hastalarda, kemik hastalıklarında; osteoporoz, osteomalazi, patolojik fraktürler, sıklığının arttığı görülmüştür [78].

2.1.8. Tedavi

PsA tedavisi, farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemlerin kullanılmasından oluşur. PsA'da klinik tutulumlara göre tedavi önerileri değişebilmektedir [79,80].

Tedavi yaklaşımı, kas iskelet sistemi, tırnak ve cilt tutulumlarını kapsayacak şekilde olmalı, inflamasyonun azaltılması, eklem hasarının ve engelliğin önlenmesini amaçlamalıdır. Özellikle hastanın erken tanı, tedavi ve takibi açısından, romatolojik hastalıklar konusunda uzman bir hekim tarafından görülmesi, dermatoloji uzmanı ile beraber multidisipliner bir yaklaşım ortaya konulması gerekmektedir [81,82].

Tedavi öncesi, mutlaka hastanın hastalık aktivite derecesi, eklem hasarı, tüm klinik bulguların hastaya olan etkileri ortaya konulmalı, periferik veya aksiyal tutulum gibi hastanın en fazla etkilenen bölgeleri belirlenmelidir. Periferik artrit, aksiyal tutulum, daktilit, entezit, cilt ve tırnak gibi farklı klinik tutulumların birkaçı ya da tamamı tek bir hastada mevcut olabilir. Böyle durumlarda daha geniş hedefli tedavi seçeneklerine başvurmak gerekir.

Remisyonda olan veya düşük hastalık aktivitesine sahip hastalarda mutlaka tedavi hedefleri belirlenmeli ve hasta bu süreç içerisinde dahil edilmelidir. Bazı hastaların, uzun

hastalık süresi, çoklu komorbiditelere sahip olması ve tam remisyona erişmenin zor olması sebebiyle, minimal hastalık aktivitesinin hedeflenmesi daha uygun olabilmektedir. Hastalık ve eklem hasarı progresyonunun yavaşlatılması veya durdurulması temel hedef olmalıdır. Bu yaklaşım, uluslararası bir bildiri ile de desteklenmektedir [83,84].

Hastalar mutlaka ilaç tedavisinden önce, komorbidite taraması ve riskler açısından gözden geçirilmelidir. Bu bağlamda, hastanın kan basıncı, beden-kitle indeksi (BKİ), sigara öyküsü, lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. Yine, MTX tedavisi öncesi hepatit, biyolojik tedavi öncesi de latent tüberküloz (TB) ve hepatit enfeksiyon taraması yapılmalıdır [85].

Hastalar immünsüpresif özellikli ilaçlarla tedavi öncesi, immünizasyon konusunda bilgilendirilmeli ve aşı takvimi takibi yapılmalıdır. Özellikle maksimum koruyuculuğun sağlanması için aşılama immünsüpresif tedaviden birkaç hafta önce başlanmalıdır [86]. Önerilen aşılar, pnömokok için 13 ve 23 valanlı aşılar, yıllık influenza aşısı, hepatit-B aşısıdır. Aşılama konusunda dikkat edilmesi gereken diğer bir durumda canlı aşılardır. Eğer immünsüpresif tedavi alacak hastaya canlı aşı planlanıyorsa, immünsüpresif tedaviden en az 4 hafta önce canlı aşının yapılması önerilmektedir [87,88].

2.1.8.a Non-farmakolojik Tedavi

Non-farmakolojik yaklaşımlar içinde ilk basamak her zaman hasta eğitimi olmalıdır. Hastalar, hastalık süreci, komplikasyonları, komorbiditeleri ve stres faktörünün etkisi hakkında bilgilendirilmelidir. Takip aralıkları ve önemi, ilaç yan etkilerinin neler olduğu ve görülme sıklığı gibi konularda yapılacak bilgilendirmeler, hastanın tedaviye uyumunu artırabilir.

PsA tedavisinde, kullanılan tüm non-farmakolojik yaklaşımların kanıt düzeyi düşüktür. Tek istisna sigara konusudur ve hastaya sigara bırakılması güçlü bir şekilde tavsiye edilmektedir[89]. Bunun dışında, hasta eğitimi, egzersiz, fizik tedavi ve iş-uğraşı terapisi yer diğer non-farmakolojik yaklaşımlar içinde yer almaktadır.

Obezite ve metabolik sendrom, PsA'lı hastalarda ortak komorbiditeler olarak karşımıza çıkmakta ve DMARD tedavisine yanıtın azalmasına neden olabilmektedir. Bu yüzden, kilo kontrolünün sağlanması, özellikle tedaviye yanıt alınması ve sürdürülmesi açısından önemlidir [90].

PsA hastalarında, egzersiz tek başına veya fizik tedavi, iş-uğraşı terapisi veya masaj gibi yöntemlerle beraber kullanılabilir ancak kanıt düzeyi düşüktür. Özellikle düşük enerjili egzersizler (yoga, tai chi, yüzme), yüksek enerjili egzersizlere (koşma, atletizm) göre daha fazla tavsiye edilmektedir [89].

2.1.8.b. Farmakolojik Tedavi

GRAPPA'nın 2015 yılında yayınlanan yeni güncellemesi ile, PsA tedavisi hastalığın tutulum şekline göre (aksiyal, periferik artrit gibi) sınıflandırılmıştır. Tutulum şekline göre tedavi önerileri birbirine benzemekle beraber, bazı farklılıklar bulunmaktadır [91].

Hafif artrit veya hastalık aktivitesi olanlarda, genellikle SOAİİ tedavisi, efektif olarak kullanılabilir. Bu hastalar, genellikle 4'ten az eklem tutulumu olan, belirgin fonksiyonel kayıp gelişmemiş, radyolojik hasara ait kanıtların olmadığı hastalardır ve önerilen başlangıç tedavisi SOAİİ'dir [80,81]. En sık kullanılan ajanlar, indometazin, naproksen, asemetazin, melosikam, celekoksib olup diğer ajanlarda uygun hastalarda kullanılabilir. SOAİİ'nin, hafif inflamatuvar semptomların kontrolü, spondilitli hastalarda sabah tutukluluğunda azalma gibi faydaları bulunmaktadır [91-93]. Herhangi bir SOAİİ, etkinlik bakımından diğer bir SOAİİ'e üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Bu yüzden, SOAİİ tercihi, hekimin tecrübesi, hastanın ilaç toleransı ve yan etki profiline göre şekillenmektedir. Öne çıkan başlıca yan etkiler, kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal yan etkilerdir. Özellikle nonselektif SOAİİ için gastrointestinal yakınmalar, selektif SOAİİ için ise kardiyovasküler yan etkiler ön plana çıkarken, renal yan etkiler her iki grup ilaç içinde geçerlidir [94].

Orta-ciddi artrit olan, hastalık aktivitesi uzun süre devam eden hastalarda, çoğu zaman SOAİİ ile yeterli yanıt alınamaz ve bu hastalarda geleneksel DMARD tedavisi gerekir. İlk seçenek genellikle MTX olup, periferik artritli hastalarda aksiyal semptomu olsun ya da olmasın, tercih edilebilir. Bazı özel durumlar dışında DMARD tedavisinin, monoterapi şeklinde devam edilmesi önerilmektedir. MTX'i tolere edemeyen ya da yetersiz yanıt alınan hastalarda, leflunamid (LEF), günlük 20 mg'lık dozda, kullanılabilir. Diğer DMARD'lar ise sülfasalazin, azatioprin ve bazı hastalarda artrit semptomlarında fayda sağlayan apremilasttır.

Metotreksat; Metotreksat, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek, tetrahidrofolat ve metiltetrahidrofolat üretimini baskılar. Bunun sonucunda metionin ve S-adenosilmetionin gibi poliaminlerin yapımı azalır. Spermin ve spermidin gibi bazı poliaminlerde hastaların sinoviyumunda birikerek inflamasyona neden olabilir [95]. Diğer bir

etki mekanizması, metotreksat metabolitleri üzerinden gerçekleşmektedir. Metabolize olduktan sonra, poliglutamatlara dönüşür ve bu metabolitlerde aminoimidazol karboksamid ribonükleotid transformylase (AICAR) enzimini inhibe eder. Bu yolak sonucunda serum adenozin düzeyleri yükselir ve adenozin ise anti-inflamatuvar ve immünmodülatör etkinlik gösterir.[96]

Metotreksat tedavisi öncesi mutlaka hastanın hemogram, biyokimya, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin normal olduğu, hepatit serolojisi ve akciğer grafisi görülmelidir. Gerekli aşılama yapılmalı ve inaktif taşıyıcılık durumunda, profilaktik antiviral ilaç kullanımı açısından hasta değerlendirilmelidir. MTX öncesi, hasta komorbiditeler açısından dikkatle irdelenmeli ve özellikle Tip-2 DM'li ve/veya obez hastalarda, karaciğer toksisite riski nedeniyle kullanımından kaçınılmalıdır [97].

Metotreksat, düşük doz ile başlanıp hızlıca 15 mg haftalık doza çıkılmalıdır. Gerek görüldüğünde 25 mg doza kadar artırılabilir. Oral kullanımına ek olarak, parenteral de uygulanabilir. Özellikle, subkutan yöntem, hastanın kendi kendine uygulayabilmesi nedeniyle daha konforlu bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Parenteral uygulama ile doz 30 mg'a kadar çıkılabilir. Yine, bu hastalarda MTX'in ertesi günü uygulanacak folik asit takviyesi, yan etkilerin azaltılmasında faydalı olacaktır.

Metotreksat etkinliği ile ilgili yapılan randomize çalışmaların yetersizliğine rağmen, gözlemsel çalışmalar ve klinik deneyimler ışığında, uzman görüşleriyle hazırlanan European League Against Rheumatism (EULAR) ve GRAPPA tedavi rehberlerinde, ilk sırada önerilen DMARD olarak bildirilmektedir [95,96].

Metotreksat kullanımına bağlı gelişebilecek en önemli yan etkiler karaciğer toksisitesi, kemik iliği depresyonu ve interstisyel akciğer hastalığıdır. Özellikle alkolik karaciğer hastalığı öyküsü olan, uzun süre yüksek seyreden karaciğer enzimleri varlığı, kronik hepatit B ve C enfeksiyonu gibi durumlarda, MTX tedavisi öncesi karaciğer biyopsisi önerilmektedir [98]. Bunlar dışında karaciğer toksisitesinin takibi için sadece laboratuvar testleri yeterli olur. Ayrıca, MTX'e bağlı gelişebilecek böbrek hasarına karşı dikkatli olunmalıdır. Özellikle, ciddi glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düşüklüğü olan hastalarda (GFH<20 mL/dk ve ya kreatinin>3.4 mg/dL) MTX tedavisi önerilmemelidir. Daha düşük seviyelerdeki böbrek hasarında doz ayarlaması mutlaka yapılmalıdır.

Leflunamid: Dihidroorotad dehidrojenaz enzim inhibisyonu ile pirimidin sentezini, B hücre çoğalmasını ve immünglobulin sentezini baskılar. 3 ay boyunca uygun dozda MTX kullanımına rağmen, sebat eden eklem şişliği olan hastalarda ve MTX kullanımı sırasında karaciğer toksisitesi gibi ciddi yan etki gelişen hastalarda, günlük 20 mg'lık dozlarda LEF tedavisine geçilebilir. PsA'da LEF'in etkili olduğu gösteren az sayıda randomize kontrollü ve gözlemsel çalışma mevcuttur [99-103]. LEF hastaların yaklaşık %40'ında etkili olduğu gösterilmiş ancak cilt lezyonlarında MTX'e göre daha az etkili bulunmuştur [103]. LEF'e bağlı en sık görülen yan etki bulantı ve kusma gibi gastrointestinal yan etkilerdir. Özellikle MTX ile kombine kullanımlarda gastrointestinal yan etki ve hepatotoksisite riski artmaktadır. Bu gibi durumlarda daha sık ve dikkatli takip önerilir [104].

Sülfasalazin (SSZ): 2 farklı etken madde içerir, bunlar; 5-amino-salisilik asit ve sülfapridindir. Anti-romatizmal etkisi, MTX'e benzer şekilde AICAR enzimini baskılaması gerçekleşir, SSZ, kademeli artırılarak günde 2 kez 1000 mg'lık dozlarda kullanılan efektif ve iyi tolere edilebilen diğer bir konvensiyonel DMARD'tır. 221 PsA hastasıyla yapılan bir çalışmada SSZ grubunda, plaseboya göre yanıt oranlarının daha iyi olduğu görülmüştür [105]. Bazı hastalarda efektif yanıt için günde 3000 mg'lık doz gerekebilir. Tedavi öncesi hasta sülfasalazin alerjisi ve lökopeni açısından dikkatle sorgulanmalıdır.

Apremilast: Amerika, Kanada ve Avrupa'da, PsA için kullanım onayı olan bir fosfodiesteraz-4 inhibitörüdür. Özellikle diğer DMARD'ların kullanılmadığı ve komorbiditelerin fazla olduğu durumlarda kullanılabilir. 504 aktif PsA hastasında yapılan faz-3 randomize kontrollü bir çalışmada hasta grubuna günde 2 kez oral yoldan apremilast tedavisi uygulanmış ve 16 haftanın sonunda plasebo grubuna göre ACR20 düzeylerinde anlamlı azalma görülmüştür.[106]

Siklosporin: Diğer tedavi seçeneklerinin kullanılmadığı ya da yetersiz kaldığı durumlarda kullanılabilen bir konvensiyonel biyolojik olmayan DMARD'tır. Günlük 2.5-5 mg/kg bölünmüş dozlarda oral kullanılabilir. Psöriasis ve şiddetli RA dışında, organ transplantasyonları sonrası kullanımı da mevcuttur. İlaç kullanımı sırasında mutlaka renal toksisite ve kan basıncı takibi yapılmalıdır. Etkinliği ile ilgili, randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada artrit semptomlarına faydalı olduğu bildirilmiştir [107].

Azatiopyrin: Sıklıkla RA tedavisinde kullanılan bir non-biyolojik DMARD olup, PsA'da kullanımı ile ilgili sadece bir randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Azatiopyrin oral

ve bölünmüş dozlarda kullanılır. Hastaların üçte ikisinde eklem şişliği, sabah tutukluluğu gibi şikayetlerde belirgin, üçte birinde ise aynı parametrelerde hafif bir azalma kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların üçte birinde cilt lezyonlarında tamamen gerileme olduğu görülmüştür [108].

Biyolojik olmayan DMARD ile en az 3 ay süren tedaviye rağmen yeterli yanıt alınamayan, üçten fazla sayıda eklemde hassasiyet ve şişlik olan hastalarda, TNF inhibitörü tedavisi önerilmektedir [93]. DMARD tedavisine yanıtı değerlendirirken sadece eklem tutulumu değil aynı zamanda cilt tutulumu, entezit, daktilit gibi bulgular değerlendirilmelidir.

TNF- inhibitörü öncesi, mutlaka tuberkülün deri testi (TDT) veya Quantiferon testi ile latent tüberküloz taraması yapılmalı, riskli hastalarda uygun koruyucu tedaviler verilmelidir. Koruyucu tedavi yöntemi, her ülkenin kendi risk faktörlerine göre belirlediği rehberler baz alınarak seçilir. Ayrıca birinci derece yakınlarında Multiple skleroz (MS) tanısı olan hastalarda anti-TNF kullanımından kaçınılmalıdır. Hastalar, tedavi öncesi, karaciğer, böbrek fonksiyonları, hepatit serolojisi, aktif TB açısından sorgulanmalı ve gerekli tetkikler istenmelidir.

Anti-TNF tedavi başlanması ile genellikle geleneksel DMARD tedavisi devam ettirilmez, TNF inhibitörleri monoterapi şeklinde kullanılır. Ancak buna istisnai bir durum olarak, bazı uzmanlarca, monoklonal antikolarla (infiximab ve adalimumab) beraber MTX tedavisinin devamı önerilmektedir [107]. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber özellikle monoklonal anti-TNF'lerle MTX birlikte kullanımı, immünogenisite riskinde azalma yaptığı bildirilmektedir [110].

Anti-TNF ilaçların (etanercept, adalimumab, golimumab, sertolizumab ve infiximab) PsA'da etkinliğine dair birçok klinik çalışma mevcuttur [111]. MTX ve anti-TNF'lerin etkinlik açısından karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada, TNF-inhibitörlerinin, artrit sıklığında azalmanın yanında ilk 3 ayda American College of Rheumatology 20 (ACR20) yanıtlarında yüzde 55-60 azalma, radyolojik progresyonda yavaşlama, fiziksel fonksiyon ve sağlıklı ilişkili hayat kalitesini arttırdığı görülmüştür [112].

Anti-TNF ilaçların etkinliklerini bire bir karşılaştıran çalışmaların eksikliği nedeniyle klinik etkinlik açısından herhangi birinin üstünlüğünü ortaya koymak zordur [113]. Bu yüzden ilaç seçiminde, daha çok hastanın tercih ettiği parenteral ilaç uygulama yolu (subkutan veya intravenöz), maliyet ve hekim deneyimi gibi faktörler ön plana çıkmaktadır.

Adalimumab, geniş endikasyon yelpazesine sahip olmakla beraber, üveit ve inflamatuvar barsak hastalığında daha ön plana çıkmaktadır.

Anti-TNF ajanlar arasında yan etki profili benzerlik göstermektedir. Bazı kanser türlerinin sıklığında artış, ciddi enfeksiyon ve tüberküloz reaktivitesi gibi ortak yan etkiler olmakla beraber, sadece ilaç uygulama şekline bağlı reaksiyonlarda görülür (infiximab infüzyonuna bağlı reaksiyonlar). Tüberküloz ve diğer granümatöz reaksiyonlar monoklonal antikordarda etanercepte göre daha sık görülmektedir [114]. Demyelinizan hastalıklar özellikle etanercept, adalimumab ve infiximab ile daha sık görülmesine rağmen yeni Anti-TNF'lerde de bildirilen raporlar mevcuttur. Bu nedenle tedavi öncesi hastalar, tüberküloz, multiple skleroz, human immunodeficiency virüs (HIV) ve hepatit yönünden taranmalı, ilaç kar/zarar oranı gözetilerek verilmelidir [114]. Infiximab'ta biraz daha fazla olmak üzere tüm anti-TNF ajanlarda, ANA ve çift sarmallı DNA antikoru (anti-dsDNA) gelişimi, lupus-benzeri sendrom veya vaskülit gibi otoimmün hastalık sıklığında artış belirtilmiştir [115]. Gebeliğin özellikle erken döneminde, kısa süreli tedavi şeklinde, tüm anti-TNF'lerin güvenli olduğu düşünülmektedir. Ancak gebeliğinde 2. trimester sonlarına doğru plasentadan geçiş artar ve bu nedenle in-utero ilaca maruz kalan çocuklarda doğum sonrası enfeksiyon sıklığında artış bildirilmektedir. Bu yüzden bazı uzmanlar tarafından anti-TNF'lere gebeliğin 2.trimesteri boyunca ara verilmesini önermektedir [116].

Tablo-5. Anti-TNF ilaçlar ve genel özellikleri

Anti-TNF ilaç	Kullanım Şekli	Protein Yapısı	Tercih Edilen Durumlar
Etanercept	50 mg/subkutan/hafta	Çözülebilir p75-TNF α reseptör füzyon proteini	
Adalimumab	40 mg /subkutan/14 gün	İnsan monoklonal anti-TNF α antikoru	Üveit, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları
İnfiximab	5mg/kg/Intravenöz/6-8 hafta (öncesinde 0-2-4. haftalarda yükleme dozu)	İnsan/fare şimerik monoklonal anti-TNF α antikoru	
Golimumab	50 mg /subkutan/ay	İnsan monoklonal anti-TNF α antikoru	
Sertolizumab-Pegol	0.-2.-4. Haftalarda 400 mg /subkutan yükleme dozu ardından 200 mg /2 hafta	Polietilen glikol bağlı FAB(fragment antigen binding) içeren insan monoklonal antikoru	

Bazı hastalarda anti-TNF tedaviye rağmen, yeterli yanıt alınmayabilir bu gibi durumlarda ikinci bir anti-TNF denenebilir. İki anti-TNF'e rağmen başarısız tedavi durumunda interlökin-17 (IL-17) veya interlökin-23 (IL-23) inhibitörlerine (sekukinumab, iksekizumab ve ustekinumab) geçilebilir [93].

Sekukinumab: Bir insan IL-17 antagonisti olup, Amerika, Avrupa Birliği ve birçok ülkede, PsA, psöriasis ve AS tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Ülkemizde de 3 yıldır bu endikasyonlarda kullanılmaktadır.

Çok merkezli, faz-3 randomize kontrollü bir çalışmada, sekukinumab kullanan grupta, plaseboya göre eklem ve cilt bulgularında, yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon üzerine belirgin iyileşme olduğu görülmüştür [117]. Bu çalışmada, sekukinumab 300, 150 ve 75 mg'lık dozlarda ve plasebo subkutan olarak, ilk 4 hafta, haftalık sonrasında 4 haftada bir uygulanmış ve yüksek doz (300 ve 150 mg) sekukinumab alan hastalarda, 24 haftanın sonunda plasebo grubuna göre anlamlı bir ACR20 yanıtı alınmış ve bu yanıtlar 52 hafta boyunca sürdürülmüştür. Anti-TNF'ler ile yetersiz yanıt alınan hastalarda, 300 mg'lık enjeksiyonlarda 150 mg'a göre daha iyi yanıt elde edilmiştir [117].

Sekukinumab kullanımı sonrası klinik ve radyolojik düzelmelerin gösterildiği 606 hastanın dahil edildiği randomize bir çalışmada, sekukinumab kullanan hastalarda, plaseboya göre radyolojik progresyonda yavaşlama ve daktilit ile entezit sıklığında azalma bildirilmiştir [118]. Sekukinumab'ın uzun dönem güvenliği ile ilgili, psöriasis, PsA ve AS hastalarında yapılan ve Mayıs 2019'da yayınlanan bir çalışmada, toplamda 7355 hasta izlenmiştir. En sık görülen yan etkiler sırayla; üst solunum yolu enfeksiyonu, kandida enfeksiyonları, inflamatuvar barsak hastalıkları ve kalp hastalıklarıdır. Çalışma boyunca hiç TB olgusuna rastlanılmadığı bildirilmiştir [119].

Sekukinumab, MTX ile beraber ya da tek başına uygulanabilir. Hastalarda yeterli yanıt sağlandıktan sonra MTX dozu kademeli azaltılarak kesilebilir. Sekukinumab'tan yeterli yanıt alınamadığı durumlarda ustekinumab tedavisi önerilmektedir. Klinik çalışmalarda sekukinumab ile daha belirgin yanıt alınmasına rağmen PsA endikasyonu için 2 ilacı doğrudan karşılaştıran bir çalışma yoktur.

İksekizumab: Anti-IL-17A monoklonal antikoru olup plak psöriasisde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. PsA'da etkinliği ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Randomize kontrollü bir çalışmada 417 PsA hastasında, 24 hafta sonunda ACR20 yanıtlarında plaseboya

kıyasla belirgin fark bulunmuştur. Bu çalışmada 160 mg başlangıç dozu sonrası 80 mg'lık idame dozlar 2 ve ya 4 haftalık periyotlarda subkutan uygulanmıştır [120].

Ustekinumab: IL-12 ve IL-23'ün p40 subünitlerini içeren monoklonal insan antikoru. IL-23, fizyolojik olarak IL-17 yapımını tetikler. Psöriasis ve PsA endikasyonlarında subkutan enjeksiyon şeklinde, ikinci enjeksiyon ilkinden 4 hafta sonra olmak üzere sonrasında 12 haftada bir şeklinde, 45 veya 90 mg'lık dozda kullanılmaktadır. Yüksek doz özellikle orta-ciddi plak psöriasisi olan ve 100 kg'ın üzerindeki hastalarda kullanılmaktadır.

Abatacept: Selektif T-hücre kostimulatörü olup RA tedavisinde kullanılmaktadır. PsA'da etkinliği ile ilgili kısıtlı randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur. En az bir biyolojik tedaviye veya non-biyolojik DMARD tedavisine yanıtız 424 psöriasis ve PsA hastasında 125 mg haftalık subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmış ve PsA grubunda ACR20 yanıtlarının plaseboya göre anlamlı yüksek ve yan etki profilinin plaseboyla benzer olduğu görülmüştür [121].

Tofasitinib: Oral janus kinaz inhibitörü olup, PsA tedavisinde etkinliğine dair birkaç çalışma mevcuttur. Özellikle biyolojik ilaçlara ve biyolojik olmayan DMARD tedavisine yanıtız hastalarda yapılan çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir. Randomize kontrollü faz-3 klinik bir çalışmada, 422 MTX ve TNF inhibitörlerine yeterli yanıt vermeyen, aktif PsA hastasında bir gruba tofasitinib, bir gruba adalimumab ve diğer gruba plasebo verilmiş. Üç aylık tedavi süresi sonunda tofasitinib ve adalimumab grupları ACR20 yanıtlarında plasebo grubuna göre anlamlı düzelme sağlamıştır [122].

2.2. PSÖRİATİK ARTRİTTE SKLEROSTİNİN YERİ

Sklerostin geni, insanlarda 17. kromozomun uzun kolunda lokalize olup, sistin bağılı monomerik glikoprotein yapıdadır. Wnt/ β -katenin sinyal yolağı, sklerostin tarafından inhibe edilir ki bu yolak osteoblast diferansasyonu ve regülasyonu ile kemik formasyonunda görev alır. İlk olarak düşük molekül ağırlıklı lipoprotein reseptörler-5 ve 6 (LRP5/6)'ya bağlanır ve BMPs adı verilen TGF- β ailesinden olan multifonksiyonel bir büyüme faktörü süper-ailesi üyesi olan proteinleri aktive eder. Bu molekülde osteositlerde Wnt/ β -katenin yolağının inhibitörü olarak görev almaktadır. Wnt reseptör-kompleksinin oluşumunu bloke eder, böylece osteoblastlarda β -katenin bağımlı sinyal yolağı inhibe olur [123].

Sklerostin molekülünün kodlandığı SOST geninde fonksiyon kaybı ile giden mutasyonlarda, kemik yapımı ve mineralizasyonun aşırı artış ile sklerostozis tablosu ortaya çıkmaktadır. Van Bucham hastalığı olarak da bilinen bu durum, aşırı aktif osteoblastlar ile normal aktivitede osteoklastlar sonucunda devamlı kemik büyümesi ile gider [124]

Yeni kemik oluşumu ile bulgu veren AS gibi inflamatuvar eklem hastalıklarında, sklerostinin önemini araştıran çalışmalar mevcuttur. 40 AS hastası ve 20 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışmada, AS grubunda sklerostin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur [125]. Daha geniş hasta grubunun olduğu başka bir çalışmada ise sklerostin düzeyleri AS hastalarında, sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuş ancak sklerostin düzeyi ile modifiye-Stoke Ankilozan Spondilit Spinal Skor (mSASSS) skorları arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür [126]. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise 44 AS hastası ve 41 sağlıklı kontrol sklerostin düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve AS grubundan sklerostin düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görülmüş, hastalık aktivitesi ile sklerostin düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon ortaya konamamıştır [4]. PsA hastalarında, sklerostin seviyesi ve entezal ultrasonografi bulgularının incelendiği bir başka çalışmada, PsA hastaların serum sklerostin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur [127]. Çalışma sonuçlarına göre, hasta

biireylerde kontrol gruplarına göre sklerostin düzeylerinin anlamlı yüksek ya da düşük bulunmasının nedeni AS ve PsA hastalıklarının hem yeni kemik oluşumu hem de kemik yıkımıyla beraber gidebilmesi olduğu düşünülmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmamız vaka-kontrollü, kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı. Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalara Etik Kurulu'nun 25.10.2018 tarihili, 2018.140.10.05 numaralı karar ile çalışmamız için etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Ekim 2018-Nisan 2019 tarihleri arasında yapıldı.

3.1. Çalışma Grubu: Bu çalışmada Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Fiziksel Tıp Rehabilitasyon ve İç Hastalıkları Romatoloji Polikliniklerinde takip edilen, CASPAR kriterlerine göre sınıflandırılmış 57 PsA tanılı hasta ve 27 sağlıklı kontrol (cinsiyet, yaş ve BKİ yönünden hasta grubu ile eşleşen) alındı. Araştırmaya katılmayı kabul eden olgulardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı ve araştırma sırasında Helsinki Bildirgesi'ne uyuldu. Çalışmadan dışlama kriterleri, 18 yaşından küçük olmak, son 2 yıl içinde kırık öyküsünün olması, kemik metabolizma hastalığının olması ve kontrol altına alınamayan enfeksiyon ya da sistemik hastalığının olması şeklinde belirlendi.

3.2. Klinik Değerlendirme ve Anketler: PsA'lı hasta grubunun demografik bilgileri ve klinik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, hastalık süresi, aile öyküsü, sigara-alkol kullanımı, tedavi durumu, periferik ve aksiyal eklem tutulumu, hassas-şiş eklemleri, kırık öyküsü, ek hastalıkları) not edildi.

PsA hasta grubununa, hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi ve fonksiyonel durumunu değerlendirmek amaçlı anketler uygulandı. Aktivite değerlendirmesi açısından BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), fonksiyonel durumu değerlendirmek için BASFI(Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) ölçütleri kullanıldı. Hastaların genel yaşam kalitesi değerlendirmeleri için SF-36 (Short Form-36) ve Nottingham Health Profili anketleri uygulandı. Vizüel Analog Skalası (VAS) kullanılarak hastaların ağrı düzeyleri değerlendirildi.

BASDAI: Bu indeks, aslında Ankilozan Spondilit için geliştirilmiş olup diğer spondiloartropatilerde de kullanılmaktadır. Hastalığın aktivitesi, prognozu ve progresyonunu saptamak için kullanılmaktadır. Toplamda 6 sorudan oluşur ve önce son iki sorunun ortalaması hesaplanır ve diğer 4 soru ile beraber genel ortalama bulunur. Toplam skor, 4 ve üzeri aktivite lehine kabul edilmektedir.

BASFI: Bu indekste ise, hastalara 10 farklı aktiviteyle ilgili sorular yöneltilir ve kendi seviyelerine göre, son 1 haftayı baz alarak 10 cm'lik VAS üzerinde işaretlenir. Puanlaması, '0=çok kolay yapabilme ve 10'a kadar zorluk seviyesinde artış şeklindedir. Puanların ortalaması alınır. Yüksek skorlar, daha fazla fonksiyonel kısıtlılık ile ilişkilidir.

SF-36: Hastanın genel sağlık açısından kendi kendini değerlendirebildiği bir ölçüttür. Sağlık ile ilgili 8 parametre 36 madde de incelenmektedir. Bunlar; fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, rol kısıtlaması, mental sağlık, vitalite (enerji), ağrı ve genel sağlık algısından oluşmaktadır. Düşük skorlar, daha kötü yaşam parametreleri ile ilişkilidir.

Nottingham Sağlık Profili: SF-36'ya benzer parametrelerinde olduğu ve hastanın genel sağlık değerlendirmesinin yapıldığı diğer bir ölçüttür. Değerlendirilen parametreler; enerji, ağrı, emosyonel reaksiyonlar, sosyal izolasyon ve fiziksel aktivitedir. Yüksek skorlar, daha kötü yaşam parametreleri ile ilişkilidir.

3.3. Laboratuvar Ölçümleri: Hasta ve kontrol grubunda, rutin poliklinik kontrolleri sırasında, kan örnekleri toplandı. Kan alımını takiben örnekler uygun devirde santrifüje edildikten sonra serum ve plazmalar ölçüm yapılacağı güne dek -80°C 'de bekletildi. Serum sklerostin düzeyleri, human sklerostin ELISA kiti (Çin, BT-LAB) kullanılarak ölçüldü. Diğer ölçümlerden, CRP türbidimetri yöntemiyle, Roche cobas c501 cihazıyla, ESH ise Westergren yöntemiyle Therna Linear marka cihazda çalışıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz: çalışmamızın istatistiksel hesaplamaları için IBM SPSS (Statistical Package of Social Science, version 25.0, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Sklerostin düzeylerinin gruplar arası dağılımını test etmek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı ve normal dağılmadığı görüldü. Bu nedenle istatistiksel analizlerde non-parametrik testler kullanıldı. İki grubun karşılaştırıldığı durumlarda sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılırken, değişkenler arası ilişkiyi analiz etmek için Spearman korelasyon testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için çift yönlü p değeri <0.05 kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Karşılaştırması

Çalışmamıza 57 PsA hastası [46.16 (20-67) yıl], ve 27 sağlıklı kontrol [47.48 (21-70) yıl] alındı. Hastaların cinsiyet dağılımı, PsA hastalarında 20 erkek (%35) ve 37 kadın (%65) ve kontrol grubunda ise 8 erkek (%30) ve 19 kadın (%70) idi. Her iki grubun yaş, cinsiyet ve BKİ arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo-6: Çalışmaya katılan grupların klinik, demografik ve yaşam kalitesi özellikleri

	Psöriyatik Artrit (n=57)	Kontrol Grubu (n=27)	p değeri
<i>Yaş (yıl)</i>	46.16 (20-67)	47.48 (21-70)	0.64
<i>Cinsiyet E/K (%)</i>	20/37 (35/65)	8/19 (30/70)	0.32
<i>Hastalık Süresi</i>	6 (0-40)		
<i>Boy (cm)</i>	166(145-191)	164 (150-185)	0.70
<i>Kilo (kg)</i>	79 (55-110)	76 (65-105)	0.35
<i>BKİ (kg/m²)</i>	28 (17-43)	28 (22-32)	0.328
<i>SF-36 (Fiziksel Fonksiyon)</i>	65 (5-100)	88.7 (75-100)	0.013*
<i>SF-36 (Fiziksel Rol Güçlüğü)</i>	48.5 (0-100)	84.2 (50-100)	0.011*
<i>SF-36 (Emosyonel Rol Güçlüğü)</i>	52.1 (0-100)	85.1(33.3-100)	0.001*
<i>SF-36 (Enerji Canlılığı)</i>	50.5 (0-90)	87.9 (75-100)	0.011*
<i>SF-36 (Ruhsal Sağlık)</i>	56 (0-92.5)	87.4 (68-100)	0.003*
<i>SF-36 (Sosyal İşlevsellik)</i>	65.1 (0-100)	87.5 (62.5-100)	0.021*
<i>SF-36 (Ağrı)</i>	50.4 (0-100)	92.2 (70-100)	0.014*
<i>SF-36 (Genel Sağlık Algısı)</i>	47.3 (0-90)	80.7 (50-100)	0.013*
<i>Nottingham Sağlık Profili (1.Kısım)</i>	210 (0-533)	54 (0-146.4)	0.012*
<i>Nottingham Sağlık Profili (2.Kısım)</i>	1.98 (0-7)	0.7 (0-0.3)	0.114
<i>BASDAI</i>	4.98 (0-10)		
<i>BASFI</i>	2.86 (0-9.5)		

BKİ: Beden kitle indeksi SF-36: Short Form-36 BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
Mann-Whitney U * $p<0.05$

SF-36 ve Nottingham Sağlık Profili gibi yaşam kalitesi değerlendiren anket sonuçlarına göre, yaşam kalitesi ile ilgili tüm alt değerlerin hasta grupta, sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Grupların klinik demografik özellikleri ve yaşam kalitesi ölçümleri ve hasta grubu hastalık aktivitesi ve fonksiyonel değerlendirme ölçekleri Tablo-6’da özetlenmiştir.

Laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde ise hasta grubunda kontrol grubuna göre sklerostin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunurken, CRP ve ESH parametrelerin ise hasta grubun değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p<0.05$) Grupların laboratuvar özellikleri ise Tablo-7’de özetlenmiştir.

Tablo-7: Çalışmaya katılan grupların laboratuvar özellikleri

	Psöriatik Artrit (n=57)	Kontrol Grubu (n=27)	p değeri
Sklerostin (ng/ml)	25.2 (1.2-214)	51 (5.5-216)	0.016*
CRP (mg/L)	5.82 (0.8-44.4)	2.55 (1.08-6.10)	<0.01*
ESH(mm/sa)	23.8 (3-86)	12.2 (1-35)	0.013*

CRP: C-reaktif protein ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
Mann-Whitney U * $p<0.05$

4.2. Hastalık Alt Gruplarının İncelenmesi

Hasta grubu, daha önce mevcut olan direk grafileri ve sistemik bulgularına göre 2 farklı hastalık alt grubuna ayrılmıştır. Ağırlıklı aksiyel tutulumu olan 25 ve ağırlıklı periferik tutulumu olan 32 hasta olduğu belirlenmiştir.

PsA alt gruplarının karşılaştırılması sonucunda, demografik veriler, yaş ve hastalık süresi açısından iki alt grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$, Tablo-8). Laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında, sklerostin, CRP ve ESH değerlerinde alt gruplar arası fark yoktu ($p>0.05$, Tablo-8). Yaşam kalitesi ve sağlık profiliyle ilgili değerlendirmelerde de her iki alt grup birbirine benzer bulunmuştur ($p>0.05$). Sadece Nottingham Sağlık Profili anketinin duygusal reaksiyon alt ölçeğinde, aksiyel tutulumu baskın olan hastalarda periferik tutulumu baskın olanlara göre anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$, Tablo-8).

Tablo-8: PsA alt gruplarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Predominant Aksiyel (n=25)	Predominant Periferik (n=32)	Kontroller (n=27)	p
<i>Yaş (yıl)</i>	45.6 (29-67)	46.5 (20-67)	47.48 (21-70)	0.479
<i>Cinsiyet E/K (%)</i>	11/14 (44/56)	9/23 (28/72)	8/19 (30/70)	0.32
<i>Hastalık Süresi</i>	4.9 (0-22)	6.8 (1-40)		0.206
<i>Boy (cm)</i>	166 (150-180)	166.2(145-191)	164 (150-185)	0.936
<i>Kilo (kg)</i>	80.7(63-110)	78.2 (55-101)	76 (65-105)	0.562
<i>BKİ (kg/m²)</i>	29.2 (23.3-35.1)	28.4 (17.9-43.7)	28 (22-32)	0.278
<i>SF-36 (Fiziksel Fonksiyon)</i>	63.4 (30-100)	66.4 (5-100)	88.7 (75-100)	0.400
<i>SF-36 (Fiziksel Rol Güçlüğü)</i>	50 (0-100)	47.5 (0-100)	84.2 (50-100)	0.793
<i>SF-36 (Emosyonel Rol Güçlüğü)</i>	53 (0-100)	51.6 (0-100)	85.1(33.3-100)	0.859
<i>SF-36 (Enerji Canlılık)</i>	43.6 (0-85)	55.4 (5-90)	87.9 (75-100)	0.096
<i>SF-36 (Ruhsal Sağlık)</i>	52.5 (0-92)	58.5 (16-92.5)	87.4 (68-100)	0.324
<i>SF-36 (Sosyal İşlevsellik)</i>	68.9 (37.5-100)	62.5 (0-100)	87.5 (62,5-100)	0.569
<i>SF-36 (Ağrı)</i>	46.4 (0-100)	53.2 (0-90)	92.2 (70-100)	0.508
<i>SF-36 (Genel Sağlık Algısı)</i>	41.7 (0-90)	51.3 (0-90)	80.7 (50-100)	0.172
<i>Nottingham Sağlık Profili (1.Kısım)</i>	236.8 (12.5-533)	190 (0-489)	54 (0-146.4)	0.314
<i>Nottingham (Duygusal reaksiyon)</i>	40.3 (0-100)	23.3 (0-100)	6.4 (0-35)	0.009
<i>Nottingham Sağlık Profili (2.Kısım)</i>	2.36 (0-7)	1.6 (0-7)	0.7 (0-0.3)	0.323
<i>BASDAI</i>	5.5 (1-8.5)	4.5 (0-10)		0.111
<i>BASFI</i>	3.2 (0-8)	2.6 (0-9.5)		0.176
<i>Sklerostin (ng/ml)</i>	29.6 (1.25-187.5)	21.6 (5.8-214.8)	51 (5.5-216)	0.641
<i>CRP (mg/L)</i>	4.4 (1-12.3)	6.8 (0.8-44.4)	2.55 (1.08-6.10)	0.253
<i>ESH(mm/sa)</i>	24 (4-86)	23 (3-63)	12.2 (1-35)	0.573

BKİ: Beden kitle indeksi SF-36: Short Form-36 BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index CRP: C-reaktif protein ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı Mann-Whitney U *p<0.05

4.3. Hastalık Aktivitesi Ölçütlerine Göre Değerlendirilmesi

PsA hastaların BASDAI, CRP ve ESH değerine göre karşılaştırması yapıldı. BASDAI' ye göre aktif, inaktif hastalar ile kontroller karşılaştırıldığında aktif ve inaktif hastalarda kontrollere göre sklerosti düzeyleri anlamlı düşük saptanmıştır ($p<0,05$, Tablo-9). Ancak aktif ve inaktif hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında bu fark belirlenememiştir ($p>0,05$, Tablo-9). BASDAI düzeyi 4 ve üzerinde olanlarda SF-36 (fiziksel rol güçlüğü, enerji canlılık, ruhsal sağlık sosyal işlevsellik, ağrı, genel sağlık algısı) alt parametrelerinde, BASDAI'si 4'ten küçük olanlara göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,05$, Tablo-9).

Tablo-9. BASDAI'ye göre aktif-inaktif PsA hastaları ve kontrollerin karşılaştırılması

	BASDAI<4 (n=20)	BASDAI≥4 (n=37)	Kontroller (n=27)	p
<i>Yaş</i>	47.3(25-62)	45.5 (20-67)	47.48 (21-70)	0.479
<i>Cinsiyet E/K(%)</i>	7/13 (35/65)	13/24 (35/65)	8/19 (30/70)	
<i>BKİ</i>	27.5 (20.7-35.1)	29.4 (17.9-43.7)	28 (22-32)	0.143
<i>Sklerostin</i>	37.4 (5.94-214.8)	18.4 (1.25-187.5)	51 (5.5-216)	0.083
<i>VAS</i>	5 (0-9)	5,9 (2-10)		0.179
<i>CRP (mg/L)</i>	5.75 (1.3-18.6)	5.85 (08-44.4)		0.622
<i>BASFI</i>	1.5 (0-7.2)	3.5 (0-9.5)		<0,001
<i>SF-36 (Fiziksel Rol Güçlüğü)</i>	67.5 (0-100)	37 (0-10)	84.2 (50-100)	0.008
<i>SF-36 (Enerji Canlılık)</i>	64.9 (20-90)	41.8 (0-90)	87.9 (75-100)	<0.001
<i>SF-36 (Ruhsal Sağlık)</i>	64 (16-92)	51.2 (0-92.5)	87.4 (68-100)	0.23
<i>SF-36 (Sosyal İşlevsellik)</i>	75.6 (12.5-100)	58.8 (0-100)	87.5 (62,5-100)	0.02
<i>SF-36 (Ağrı)</i>	66.2 (42.5-100)	40.8 (0-90)	92.2 (70-100)	<0.001
<i>SF-36 (Genel Sağlık Algısı)</i>	61.9 (30-90)	38.4 (0-90)	80.7 (50-100)	<0.001

BKİ: Beden kitle indeksi VAS: Vizüel Analog Skalası CRP: C reaktif protein BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index SF-36: Short Form-36 Mann-Whitney U * $p<0,05$

PsA hastaları CRP düzeylerine göre gruplandırılıp değerlendirildiğinde, CRP düzeyi 5 ve daha yüksek olanlarla, CRP düzeyi 5'in altında olanlar arasında sklerostin düzeyi açısından anlamlı fark bulunamadı. Ayrıca her iki grup SF-36 ve Nottingham Sağlık Profili alt parametreleri yönünde değerlendirildiğinde de anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$, Tablo-10).

Tablo-10. CRP düzeyine göre PsA hastaları ve kontrollerin karşılaştırılması

	CRP<5 mg/L (n=34)	CRP≥5 mg/L (n=23)	Kontroller (n=27)	p
Yaş	44.6 (20-65)	47 (25-67)	47.48 (21-70)	0.232
Hastalık Süresi (yıl)	6.6 (1-40)	5 (0-22)		0.206
Cinsiyet E/K(%)	13/21 (38/62)	7/16 (30/70)	8/19 (30/70)	
BKİ	28.7 (17.9-43.7)	29.1(22.8-41.6)	28 (22-32)	0.871
Sklerostin(ng/ml)	25.2 (5.8-214.8)	23.5(1.25-195)	51 (5.5-216)	0.354
VAS	5.6 (0-10)	5 (0-9)		0.818
BASFI	2.4 (0-6.4)	3.5 (0-9.5)		0.510

BKİ: Beden kitle indeksi VAS: Vizüel Analog Skalası BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
Mann-Whitney U * $p<0.05$

PsA hastaları ESH düzeylerine göre gruplandırılıp değerlendirildiğinde, ESH düzeyi 20 ve daha yüksek olanlarla, ESH düzeyi 20'nin altında olanlar arasında sklerostin düzeyi açısından anlamlı fark bulunamadı. Ayrıca her iki grup SF-36 ve Nottingham Sağlık Profili alt parametreleri yönünde değerlendirildiğinde de anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$, Tablo-10). ESH düzeyleri 20 ve üstünde olanlarda, 20'nin altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$).

Tablo-11. ESH düzeylerine göre PsA hastaları ve kontrollerin karşılaştırılması

	ESH<20 mm/sa (n=32)	ESH≥20 mm/sa (n=25)	Kontroller	p
Yaş	42.9 (20-58)	50.3 (29-67)	47.48 (21-70)	0.017
Hastalık Süresi (yıl)	5.65 (0-22)	6.5 (1-40)		0.737
Cinsiyet E/K(%)	12/20 (37/63)	8/17 (32/68)	8/19 (30/70)	
BKİ	28 (17.9-43.7)	29.7 (23.6-41.6)	28 (22-32)	0.106
Sklerostin (ng/ml)	21 (1.25-195.7)	30.3(5.94-214.8)	51 (5.5-216)	0.801
VAS	5.8 (0-10)	5.3 (2-9)		0.310
BASFI	2.7 (0-7.2)	2.96 (0-9.5)		0.595

BKİ: Beden kitle indeksi VAS: Vizüel Analog Skalası BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
Mann-Whitney U * $p<0.05$

4.4. Kullanılan İlaçlara Göre Hastaların Değerlendirilmesi

PsA hastaları DMARD ve Biyolojik İlaç kullananlar (ANTI-TNF veya Sekukinumab) şeklinde iki farklı gruba ayrıldı. 28 hasta (%49) DMARD tedavisi, 21 hasta (%36) biyolojik tedavi alırken, 8 hasta (%15) herhangi bir tedavi almıyordu (Tablo-11). Sklerostin seviyeleri her iki grupta da, kontrollere göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$, Tablo-11). Ancak iki grup kendi aralarında karşılaştırıldığında sklerostin seviyeler açısından fark bulunamamıştır ($p>0.05$, Tablo-11).

BASDAI, BASFI'ye göre her iki grup karşılaştırıldığında ise biyolojik tedavi alan grupta, DMARD tedavisi alanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak, SF-36 (fiziksel fonksiyon, sosyal işlevsellik, ağrı, genel sağlık algısı) alt parametrelerin biyolojik tedavi alanlarda anlamlı düşük ve Nottingham Sağlık Profili (Ağrı ve Fiziksel Aktivite) alt parametrelerinde ise anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$, Tablo-11).

Tablo-12. Aldıkları tedavilere göre PsA hastaları ve kontrollerin karşılaştırılması

	DMARD alanlar (n=28)	Biyolojik Tedavi Alanlar (n=21)	Kontroller (n=27)	p
<i>Yaş</i>	49 (25-67)	42.9 (20-65)	47.48 (21-70)	0.037
<i>Hastalık Süresi (yıl)</i>	6.7 (1-40)	6.4 (0-22)		0.744
<i>Cinsiyet E/K(%)</i>	8/20 (29/71)	9/12 (42/58)	8/19 (30/70)	
<i>BKİ</i>	29 (20.7-43.7)	28.6 (17.9-35)	28 (22-32)	0.657
<i>Sklerostin (ng/ml)</i>	28.3 (5.8-214.8)	26.6 (1.25-187.5)	51 (5.5-216)	0.920
<i>VAS</i>	5.1 (0-9)	6 (2-10)		0.312
<i>BASFI</i>	2.1 (0-9)	3.8 (0-8.9)		0.017*
<i>BASDAI</i>	4.4 (0.4-10)	5.8 (2.5-9.3)		0.033*
<i>SF-36 (Fiziksel Fonksiyon)</i>	73 (5.5-100)	53.9 (5-90)	88.7 (75-100)	0.006*
<i>SF-36 (Sosyal İşlevsellik)</i>	73 (12.5-100)	52.2 (0-87.5)	87.5 (62.5-100)	0.007*
<i>SF-36 (Ağrı)</i>	60 (12.5-90)	35.5 (0-70)	92.2 (70-100)	0.002*
<i>SF-36 (Genel Sağlık Algısı)</i>	55.5 (12-90)	35.3 (0-90)	80.7 (50-100)	0.008*
<i>Nottingham Sağlık Profili (Ağrı)</i>	34.2 (0-100)	61.9 (0-100)	10.8 (0-31.2)	0.016*
<i>Nottingham Sağlık Profili (Fiziksel Aktivite)</i>	24 (0-78.7)	36.7 (0-78.7)	3.6 (0-12.6)	0.012*

BKİ: Beden kitle indeksi VAS: Vizüel Analog Skalası BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index SF-36: Short Form-36 Mann-Whitney U * $p < 0.05$

4.5. Korelasyon Analizi

Korelasyon analizi sonucunda Sklerostin'in akut faz parametreleri, hastalıklık aktivite ölçütleri (DAS28-CRP ve BASDAI) ve BASFI ile negatif ancak zayıf bir ilişki tespit edildi (Tablo-12)

Tablo 13. Sklerostin molekülü ile ilişki gösteren parametreler

	CRP	ESH	DAS28-CRP	BASDAI	BASFI
<i>Sklerostin</i>	-0.1*	-0.02*	-0.17*	-0.16*	-0.07*

CRP: C-reaktif protein ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı DAS28-CRP: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index Spearman Testi, *ilişkinin boyutu r katsayısı ile belirtilmiştir

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda amacımız, PsA hastalarında serum sklerostin düzeylerinin ölçülmesi, bu düzeylerin hasta olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılması, hastalık aktivitesi ile ilişkisinin ortaya dökülmesi ve periferik eklem tutulumu ve aksiyal iskelet tutulumu alt gruplarının sklerostin düzeyi ile ilişkisinin incelenmesiydi. Çalışmamız sonucunda PsA hastalarında ölçtüğümüz sklerostin düzeylerini, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit ettik. PsA hastalarını, hastalık aktivitesi, tutulum bölgesi gibi alt parametrelere ayırarak yaptığımız değerlendirmelerde ise, PsA alt gruplarında, kontrol grubuna göre sklerostin düzeyleri anlamlı düşük bulunurken, alt grupların kendi aralarında farklılık göstermediğini saptanmıştır. Tüm bunlar sklerostinin hastalık klasik bulgusu olan kemikleşmede rol aldığını ve düzeyindeki azalmanın yeni kemik oluşumu ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında, sklerostin düzeylerinin akut faz reaktanları, DAS28-CRP ve BASDAI gibi parametreler ile negatif etkileşimde olduğunu gösterdik. ve hastalık aktivitesini gösteren parametrelerdeki artış ile sklerostin düzeylerindeki azalmanın korele olabileceğini gösterebilir.

Spondiloartropatiler grubu içerisinde yer alan PsA, cilt ve tırnak tutulumlarının yanı sıra, periferik eklem ve aksiyel iskelet tutulumu da gösterebilmektedir. İzole periferik eklem veya izole aksiyel tutulum daha nadir olup, genellikle birliktelik gösterebilmektedir. PsA hem periferik eklemleri, hem aksiyel iskeleti tutabilmesinin yanısıra, tuttuğu bu bölgelerde yeni kemik oluşumu veya kemik erozyonlarına yol açabilmektedir. Özellikle yeni kemik oluşumu, kemik-tendon bağlantı bölgeleri olan entezis bölgelerinde ortaya çıkmaktadır. Entezitler, sıklıkla, plantar fasya, aşil tendonu, omurga çevresinde gelişebilir. Bu bölgeler yeni kemik oluşumunun en yoğun olduğu bölgeler olarak karşımıza çıkar. Aksiyal spondiloartropatilerde entezis ve çevre dokuda, patolojik olarak üç aşama görülür; fibrokartilaj bölgelerde erken dönemde gelişen akut inflamasyon, bunun sonucu gelişen kemik erozyonu ve ardından yeni

kemik oluşumu [128]. Özellikle, yeni kemik oluşumu ile ilgili iki farklı moleküler sinyal yolu tanımlanmıştır; BMPs ve Wnt. BMPs, TGF- β süperailisine ait olan ve yeni kemik oluşumunda rol alan bir grup büyüme faktörü ve sitokinlerdir. Bu moleküller, BMP reseptörlerine bağlanarak, kemik rejenerasyonunu başlatan ve mezenkimal kök hücrelerini aktive eden, iki farklı sinyal yolunu harekete geçirir [129]. Kore'de AS hastaları ile yapılan bir çalışmada, BMP-6 molekülünün, sindesmofit ve ankiloz gelişimi ile yakın ilişki olduğu ve bu molekülün polimorfizminde radyografik olarak ciddi hastalık gelişebildiği vurgulanmıştır [130]. Diğer bir yol ise Wnt sinyal yoludur ve mezenkimal kök hücre aktivasyonunda rol oynar. Bu yolun doğal inhibitörlerinden olan Dickkopf-related protein 1 (DKK-1) ve sklerostin, özellikle AS hastalarında yeni kemik formasyonunda rol alır [131]. TNF transgenik deney farelerinde yapılan bir çalışmada, DKK-1 molekülünün bloke edilmesinin, sakroiliak eklemden ankiloz gelişimini arttırdığı vurgulanmıştır [132]. DKK-1 molekülünün AS hastalarında, sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük olduğu ayrıca DKK-1 ve sklerostin molekülünün, AS hastalarında sindesmofit oluşumundan koruyucu olduğu ve radyografik progresyonla yüksek korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur [133]. Ek olarak sklerostinin, AS hastalarında belirgin düşük olduğu ve yeni sindesmofit gelişimi ile güçlü ilişkili olduğu bildirilmektedir [134]. Üstün ve ark. 44 AS ve 41 sağlıklı kontrolle yaptığı bir çalışmada AS hastalarında kontrol grubuna göre sklerostin seviyeleri anlamlı düşük tespit edilmiş ancak anti-TNF tedavisi alan-almayan ve aktif-inaktif gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır [3].

AS hastalarında ortaya konan sklerostin ve sindesmofit oluşumu ve ankiloz ile güçlü ilişki, spondiloartropatiler grubundan olan PsA ile yeterince çalışmaya bulunmamaktadır. Ülkemizde yapılan ve ACR 2016 kongresinde sunulan bir posterde, PsA hastalarında sklerostin seviyeleri araştırılmış, 70 PsA hastası ve 36 sağlıklı kontrol dahil edilmiş ve PsA hastalarında, sklerostin düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin düşük olduğu görülmüştür [135]. Bizim çalışmamızda PsA hastaları ile sağlıklı kontrollerde sklerostin düzeylerini karşılaştırmanın yanı sıra, literatürde ilk olarak sklerostin seviyeleri ile aksiyel veya periferik tutulum ve yaşam kalitesi ölçütleri ilişkisi de araştırılmıştır. 57 PsA hastası ve 27 sağlıklı kontrolün alındığı bu çalışmada ilk olarak, PsA hastaları sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmış ve sklerostin seviyelerinin hasta grubundan anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın bir sonraki aşamasında PsA hastaları alt gruplara ayrılmış ve gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır. Hem aksiyel hem periferik tutulum olanlarda kontrol grubuna göre, sklerostin

seviyeleri anlamlı düşük bulunmuştur. Buna karşın, hastalık alt grup analizlerinde birbirleri ile belirgin fark bulunamamıştır. Bu verilere dayanarak, sklerostin düzeyinin hastalık tutulum yerinden çok hastalığa özel olduğu sonucuna varılabilir.

Hastalar aldıkları medikal tedaviye göre alt gruplara ayrıldığında (sadece DMARD ve sadece biyolojik tedavi alanlar), gruplar arasında sklerostin seviyeleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durum tedavinin sklerostin düzeyi üzerine etkisi olmaması ile açıklanabilir. Diğer parametreler açısından ise, DMARD alan grupta BASDAI ve BASFI skorları ve yaşam kalitesi skorlarının, biyolojik tedavi alanlara göre anlamlı düşük olduğu tespit edilmiştir. Bilindiği üzere, biyolojik tedavi alanlarda, BASDAI ve BASFI skorlarının daha düşük olması beklenmektedir. Bizim çalışmamızda ortaya çıkan bu farklı sonuç, biyolojik tedavi alan hasta grubunun tedaviye daha dirençli veya yanıtız hastalardan oluşmasından kaynaklanabilir. Bu çalışmada yaptığımız korelasyon analizinde ise ESH, CRP, DAS28, BASFI ve BASDAI ölçütleri ile negatif ancak zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre aktif hastalarda sklerostin düzeylerinin düşük olması, bu hastalarda yeni kemik oluşumunun daha fazla beklenmesi, bunun sonucunda da daha agresif bir hastalık gidişatı ile ilişkili olabilir.

Genel yaşam kalitesi ve sağlık anketleri değerlendirmesinde, hasta grubunda, sağlıklı kontrollere göre değerlendirme puanlarının anlamlı düşük olduğu görülmüştür. İki grup arasında yaşam kalitesi ve sağlık değerlendirmesi sonuçlarını karşılaştırdığımızda, sadece Nottingham Sağlık Profili-Duygusal Reaksiyon alt parametresinde, aksiyel tutulumun baskın olduğu hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, aksiyel tutulum ile özürülük oranı arttığı için ya da fonksiyonel kısıtlılık daha belirgin olduğu için depresif duygudurumun bu hastalarda daha belirgin olduğunu düşündürmektedir.

Hasta grubu BASDAI, CRP ve ESH gibi aktivite parametrelerine göre aktif ve inaktif şeklinde sınıflandırıldığında; BASDAI skoruna göre aktif olan hastalarda inaktif olan hastalara göre, BASFI anlamlı yüksek, bazı SF-36 alt parametreleri (enerji canlılık, ağrı, genel sağlık algısı) ise anlamlı düşük bulunmuştur. Sklerostin seviyeleri açısından ise BASDAI'si yüksek hastalarda sklerostin seviyeleri daha düşük ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.083$). Aynı ilişki akut faz reaktanları ile ortaya konamamıştır, bu da PsA'da akut faz reaktanlarının duyarlılığının düşük olması ile açıklanabilir [136]. Ayrıca hastalar ESH düzeylerine göre 20'nin altı ve 20 ve üstü şeklinde gruplandırıldığında, yaş açısından 20 ve

üstü olan grup anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, yaşlanmayla beraber artan ESH seviyesi ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları mevcuttu. Hasta sayımızın az olması ilk kısıtlılığımız olup bazı verilerin daha az anlamlı çıkmasına neden olmuş olabilir. Diğer bir kısıtlılık ise, kemik yapısı ile ilgili olan DKK-1 ve periostin gibi farklı moleküllerin çalışılmamış olmasıdır. Yapılacak ileri çalışmalarda sklerostinin belirtilen biyobelirteçler ile birlikte değerlendirilmesi altta yatan patogeneze açısından ek katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda sklerostin seviyelerinin, PsA hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük olduğunu tespit ettik. Bu durum hastalık patogenezinde özellikle de yeni kemik oluşumu ve entezopati etyopatogenezinde sklerostinin yer alabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak bu molekülün, akut faz ve hastalık aktivite ölçekleri ile negatif korelasyonu, aktif hastalıkta yeni kemik ve entezit gelişim riskinin daha fazla olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowych E, Robinson G et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):701.
2. Appel H., Ruiz-Heiland G., Listing J, Zwerina J, Herrmann M, Mueller R et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*, vol.60, no.11, pp. 3257–3262, 2009.
3. Ustun N, Tok F, Kalyoncu U, Motor S, Yuksel R, Yagiz AE et al. Sclerostin and Dkk-1 in patients with ankylosing spondylitis. *Acta Reumatológica Portuguesa*, vol.39, no.2, pp. 146–151, 2014.
4. Korkosz M, Gaşowski J, Leszczyński P, Pawlak-Buś K, Jeka S, Kucharska E et al, High disease activity in ankylosing spondylitis is associated with increased serum sclerostin level and decreased wingless protein-3a signaling but is not linked with greater structural damage, *BMC Musculoskeletal Disorders*, vol.14, no.1, p.99, 2013
5. Pietrzyk B, Smertka M, Chudek J. Sclerostin: Intracellular mechanisms of action and its role in the pathogenesis of skeletal and vascular disorders. *Adv Clin Exp Med.* 2017 Nov;26(8):1283-1291. doi: 10.17219/acem/68739.
6. Wright V. Rheumatism and psoriasis: a re-evaluation. *Am J Med* 1959;27:454-62.
7. Bruce IN. Psoriatic Arthritis: Clinical Features. In: Hochberg MC, Silman AJ, JS, Weinblat ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2008 .p.1165-76.
8. Mrowietz U, Reich K. Psoriasis--new insights into pathogenesis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 2009. 106(1-2):p. 11-8.
9. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SH, Kremers HM et al. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol*, 2009. 36(2): p.361-7.
10. Leonard DG, O'Duffy JD, Rogers RS, Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis. *Mayo Clin Proc*, 1978. 53(8): p. 5118.
11. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK et al. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q J Med*, 1987. 62(238): p. 127-41.
12. Ibrahim G, Waxman R, Hellwell P.Prevalance of PsA in people with Ps. *Arth. And Rheum* 2009; vol. 61, No. 10:373-8.
13. Kılıç N. Psöriazisli Olgularda Psöriatik Artrit Prevalansı (Tez). Ankara; Ankara Numune Eğitim Araştırma ve Hastanesi;Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği;2010.
14. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Junker P. On the heritability of psoriatic arthritis. Disease concordance among monozygotic and dizygotic twins. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(10):1417.

15. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome; Psoriatic Arthritis: epidemiology, clinical features, course and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64(SupII-I0I);ii14-i17.
16. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1986;13(3):586.
17. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, Frodsham A et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet*. 1997;6(5):813.
18. Veal CD, Clough RL, Barber RC, Mason S, Tillman D, Ferry B et al. Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci. *J Med Genet*. 2001;38(1):7.
19. Rahman P, Bartlett S, Siannis F, Pellett FJ, Farewell VT, Peddle L et al. CARD15: a pleiotropic autoimmune gene that confers susceptibility to psoriatic arthritis *Am J Hum Genet*. 2003;73(3):677. Epub 2003 Jul 23.
20. Rahman P, Siannis F, Butt C, Farewell V, Peddle L, Pellett F et al. TNF-alpha polymorphisms and risk of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):919.
21. Partsch G, Steiner G, Leeb BF, Dunky A, Bröll H, Smolen JS. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol*. 1997;24(3):518.
22. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, Rajasekhar M, Garrood T, Evans HG et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1272.
23. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest*. 2003;111(6):821.
24. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke W et al. The role of IL-23 and the IL-23/T_H 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Oct;31(10):1616-1626.
25. Beyer C, Schett G. Pharmacotherapy: concepts of pathogenesis and emerging treatments. Novel targets in bone and cartilage. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Aug;24(4):489-96.
26. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):244.
27. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, Silman AJ, Bruce IN. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(5):672.
28. Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng BJ, Goldgar DE, Duffin KC, Krueger GG. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch Dermatol*. 2010;146(7):721.
29. Eder L, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, Chandran V, Rosen CF, Cook RJ, Gladman DD. The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Ann Rheum Dis*. 2012 Feb;71(2):219-24.
30. Arvikar SL, Crowley JT, Sulka KB, Steere AC. Autoimmune Arthritides, Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, or Peripheral Spondyloarthritis Following Lyme Disease *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):194.
31. Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(4):361.

32. Alexis Ogdie, Pamela Weiss. The Epidemiology Psoriatic Arthritis Rheum Dis Clin North Am. 2015 Nov; 41(4): 545–568.
33. Gladman DD, Ziouzina O, Thavaneswaran A, Chandran V. Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era. *J Rheumatol*, 2013. 40(8): p. 1357-9.
34. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowych E, Robinson G et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):701. Epub 2016 Dec 2.
35. De Simone C, Guerriero C, Giampetruzzi AR, Costantini M, Di Gregorio F, Amerio P. Achilles tendinitis in psoriasis: clinical and sonographic findings. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2):217.
36. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman D. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort: Incidence, prevalence, *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016.
37. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):188. Epub 2004 Jul 22.
38. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, Tutuncu ZN, Lee SJ, Kalunian KC et al. The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(1):123.
39. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Macchioni L, Niccoli L, Padula A et al. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(3):291.
40. Lambert JR, Wright V. Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1976;35(4):354.
41. Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, Rosenbaum JT. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(1):67.
42. Abbouda A, Abicca I, Fabiani C, Scappatura N, Peña-García P, Scrivo R et al. Psoriasis and Psoriatic Arthritis-Related Uveitis: Different Ophthalmological Manifestations and Ocular Inflammation Features. *Semin Ophthalmol*. 2016.
43. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1131-5.
44. Gisondi P, Girolomoni C. Psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and nondisease-specific risk factors. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 313-24.
45. Angel K, Provan SA, Gulseth HL, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Tumor necrosis factoralpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension* 2010; 55: 333-8.
46. Chiang YY, Lin HW. Association between psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Jan;26(1):59e65.
47. Nikolopoulou M, Katsenos S, Psathakis K, Rallis E, Sampaziotis D, Panagou P et al. Pulmonary sarcoidosis associated with psoriasis vulgaris: coincidental occurrence or causal association? Case report. *BMC Pulm Med* 2006;6:26e7.
48. Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, Bruner V, Lupoli G, Nicola M et al. Extra articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2015;34:745e53.
49. Conway R, Low C, Coughlan R, O'Donnell M, Carey J. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Br Med J* March 2015;350:h1269.

50. Johnson SR, Schentag CT, Gladman DD. Autoantibodies in biological agent naive patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):770.
51. Janssen KM, Smit MJ, Brouwer E, Kok F, Kraan J, Altenburg J et al. Rheumatoid arthritis-associated autoantibodies in non-rheumatoid arthritis patients with mucosal inflammation: a case-control study. *Arthritis Res Ther* 2015;17:174.
52. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987;62(238):127.
53. Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayearst R, Rahman P, Gladman DD. Human leukocyte antigen alleles and susceptibility to psoriatic arthritis. *Hum Immunol*. 2013 Oct;74(10):1333-8.
54. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, Kirby B, Kane D, Greenberg D et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1134-44. Epub 2011 Oct 17.
55. Eder L, Chandran V, Pellet F, Shanmugarajah S, Rosen CF, Bull SB et al. Human leukocyte antigen risk alleles for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan;71(1):50-5.
56. Siannis F, Farewell VT, Cook RJ, Schentag CT, Gladman DD. Clinical and radiological damage in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(4):478. Epub 2005 Aug 26.
57. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(12):1460.
58. Offidani A, Cellini A, Valeri G, Giovagnoni A. Subclinical joint involvement in psoriasis: magnetic resonance imaging and X-ray findings. *Acta Derm Venereol*. 1998;78(6):463.
59. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum*. 1999;42(6):1080.
60. Tan AL, Grainger AJ, Tanner SF, Emery P, McGonagle D. A high-resolution magnetic resonance imaging study of distal interphalangeal joint arthropathy in psoriatic arthritis and osteoarthritis: are they the same? *Arthritis Rheum*. 2006;54(4):1328.
61. Williamson L, Dockerty JL, Dalbeth N, McNally E, Ostlere S, Wordsworth BP. Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(1):85.
62. McQueen F, Lassere M, Østergaard M. Magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(2):207.
63. Guglielmi G, Scalzo G, Cascavilla A, Salaffi F, Grassi W. Imaging of the seronegative anterior chest wall (ACW) syndromes. *Clin Rheumatol*. 2008;27(7):815.
64. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, Storri L, Bisogno S, Baldi F et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28(1):138.
65. van Kuijk, Blankert P, Smeets T, Dijkmans D, Tak PP. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Ann Rheum Dis*, 2006. 65(12): p. 1551-7.
66. Scarpa R, Cosentini E, Manguso F, Oriente A, Peluso R, Attenuo M et al. Clinical and genetic aspects of psoriatic arthritis "sine psoriasis". *J Rheumatol*. 2003;30(12):2638.
67. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73.

68. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. CASPAR Study Group Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665.
69. Turkiewicz A, Moreland L. Psoriatic Arthritis: current concepts pathogenesis-oriented therapeutic options. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1051.
70. Helliwell P, Taylor W. Classification and diagnostic criteria for Psoriatic arthritis *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii 3-8.
71. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):326-32.
72. Haroon M, Rafiq Chaudhry AB, Fitzgerald O. Higher Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Psoriatic Arthritis: A Comparison with a Control Group of Noninflammatory Rheumatologic Conditions. *J Rheumatol*. 2016;43(2):463.
73. Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, Fitzgerald O. High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. *J Rheumatol*. 2014;41(7):1357.
74. Eder L, Chandran V, Cook R, Gladman DD. The Risk of Developing Diabetes Mellitus in Patients with Psoriatic Arthritis: A Cohort Study. *J Rheumatol*. 2017;44(3):286.
75. Eder L, Wu Y, Chandran V, Cook R, Gladman DD. Incidence and predictors for cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1680.
76. Rohekar S, Tom BD, Hassa A, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Prevalence of malignancy in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):82.
77. McDonough E, Ayearst R, Eder L, Chandran V, Rosen CF, Thavaneswaran A et al. Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *J Rheumatol*. 2014;41(5):887.
78. Kathuria P, Gordon KB, Silverberg JI. Association of psoriasis and psoriatic arthritis with osteoporosis and pathological fractures. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6).
79. Bruce IN, Gladman DD. Psoriatic arthritis: recognition and management. *BioDrugs*. 1998;9(4):271.
80. Cuéllar ML, Citera G, Espinoza LR. Treatment of psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994;8(2):483.
81. Haroon M, Gallagher P, Fitzgerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1045.
82. Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis*. 2011 Dec;70(12):2152-4.
83. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):6. Epub 2013 Jun 8.
84. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, Fitzgerald O, Gladman DD et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3.
85. Johnsson H, McInnes IB, Sattar N. Cardiovascular and metabolic risks in psoriasis and psoriatic arthritis: pragmatic clinical management based on available evidence. *Ann Rheum Dis*. 2012 Apr;71(4):480-3.

86. Bingham CO, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):64-74.
87. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran M, Dougados M et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2011;10(6):341.
88. Bühler S, Eperon G, Ribic C, Kyburz D, van Gompel F, Visser LG et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14159.
89. Jasvinder AS, Gordon G, Alexis O, Gladman DD, Deal C, Deodhar A et al 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis *Arthritis & Rheumatology* Vol. 71, No. 1, January 2019, pp 5–32.
90. Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, Russolillo A, Lupoli R, Scarpa R. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1157-62.
91. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano E, Laura M, Felquer A et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(5):1060.
92. Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, Panni B, Caruso I The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(1 Suppl 22):S17.
93. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, Wit M, Cutolo M, Dougados M et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):499-510.
94. Caughey GE, Cleland LG, Penglis PS, Gamble JR, James MJ. Roles of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in prostanoic acid production by human endothelial cells: selective up-regulation of prostacyclin synthesis by COX-2. *J Immunol.* 2001;167(5):2831.
95. Yukioka K, Wakitani S, Yukioka M, et al. Polyamine levels in synovial tissues and synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1992 May;19(5):689-92.
96. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest.* 1993 Dec;92(6):2675- 82.
97. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros AM, Lindholm J, Kinnman N et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol.* 2007;46(6):1111.
98. Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW Jr, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum.* 1994;37(3):316.
99. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen C, Behrens F, Jones P et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1939.

100. Scarpa R, Manguso F, Oriente A, Peluso R, Oriente P. Leflunomide in psoriatic polyarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2002;8(5):286.
101. Liang GC, Barr WG. Open trial of leflunomide for refractory psoriasis and psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2001 Dec;7(6):366-70.
102. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Štolfa J, Šipek-Dolnicar A, Thaçi D et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Mar;65(3):464-70.
103. Asiri A, Thavaneswaran A, Kalman-Lamb G, Chandran V, Gladman DD. The effectiveness of leflunomide in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Sep;32(5):728-31.
104. van Roon EN, Jansen TL, Houtman NM, Spoelstra P, Brouwers JR. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: incidence and severity of hepatotoxicity. *Drug Saf*. 2004;27(5):345.
105. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996;39(12):2013.
106. Kavanaugh A, Mease P, Gomez-Reino J, Adebajo A, Wollenhaupt J, Gladman DD et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1020-6.
107. Mahrle G, Schulze H, Bräutigam M, Mischer P, Schopf R, Jung EG et al. Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriatic arthritis. A prospective multicentre study. *Br J Dermatol*. 1996;135(5):752.
108. Levy JJ, Paulus HE, Barnett EV. A double-blind controlled evaluation of azathioprine treatment in the rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 1972;15:116.
109. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg M, Lexberg A, Rødevand E et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):132-7.
110. Jani M, Barton A, Warren R, Griffiths C, Chinoy H. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53:213-22.
111. Saad AA, Symmons DP, Noyce PR, Ashcroft DM. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2008;35(5):883.
112. Heiberg MS, Kaufmann C, Rødevand E, Mikkelsen K, Koldingsnes W, Mowinckel P et al. The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(8):1038.
113. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman A, Liu Z, Routh K et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011; 15:1-278.
114. Dixon W., Hyrich KL., Watson K, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010; 69:522-8.

115. Ding T, J. Ledingham, R. Luqmani, Westlake S, Hyrich K, Lunt M et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:2217-9.
116. Gisbert J.P, M. Chaparro. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1426-38.
117. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P et al. FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1137.
118. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D et al. FUTURE 1 Study Group. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1329-1339.
119. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, Baraliakos X, Reich K, Blauvelt A et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2019 May 2;21(1):111.
120. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL et al. SPIRIT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):79.
121. Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, FitzGerald O, Johnsen A, Nys M et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1550.
122. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537.
123. Li I, Zhang Y, Kang H, Liu W, Liu P, Zhang J et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J. Biol. Chem*. 280, 19883–19887.
124. Balemans W. Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease. *J. Med. Genet*. 39, 91–97.
125. Perrotta F, Ceccarelli F, Barbati C, Colasanti T, Socio A, Sciffignano S et al., Serum Sclerostin as a Possible Biomarker in Ankylosing Spondylitis: A Case-Control Study. *J Immunol Res*. 2018 May 2;2018:9101964.
126. Sun W, Tian L, Jiang L, Zhang S, Zhou M, Zhu J. et al. Sclerostin rather than Dickkopf-1 is associated with mSASSS but not with disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology* (2019) 38:989–995.
127. Enas E, Dina F, Reem E, Dalia S. Study of serum sclerostin levels in association to enthesal ultrasonography in Egyptian psoriatic arthritis patients. *Egyptian Rheumatology & Rehabilitation* 2017, 44:45–51.
128. Lories RJ, Schett G. Pathophysiology of new bone formation and ankylosis in spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2012;38: 555–67.

129. Biver E, Hardouin P, Caverzasio J. The “bone morphogenic proteins” pathways in bone and joint diseases: translational perspectives from physiopathology to therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013;24:69–81.
130. Joo YB, Bang SY, Kim TH, Shim SC, Lee S, Bin Joo K et al. Bone morphogenetic protein 6 polymorphisms are associated with radiographic progression in ankylosing spondylitis. *PLoS One.* 2014;9:e104966.
131. Xie W, Zhou L, Li S, Hui T, Chen D. Wnt/ β -catenin signaling plays a key role in the development of spondyloarthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1364:25–31.
132. Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J, David JP, Zwerina J, Richards W et al. Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints. *Ann Rheum Dis.* 2010;3:592–7.
133. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, Zwerina J, Hueber A, Haibel H et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:572–4.
134. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, Zwerina J, Herrmann M. et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60: 3257–62.
135. Tarhan E, Demirel B, Kozaci LD, Ozmen M, Türkmen I, Hanim N. et al. Sclerostin and Dickkopf-1 but Not Periostin May Have a Role in Psoriatic Arthritis; 2016 ACR/ARHP Annual Meeting; Nov.11-16; Washington DC, USA in 2016.
136. van Mens LJJ, van de Sande MGH, van Kuijk AWR, Baeten D, Coates LC. Ideal target for psoriatic arthritis? comparison of remission and low disease activity states in a real-life cohort. *Ann Rheum Dis* 2018;77:251–7.

7. EK-1 ETİK KURUL KARAR FORMU



T.C
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı: 2018/

25.10.2018

Sayın Doç. Dr. Ayşe Banu SARIFAKIOĞLU

Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunmuş olduğunuz "Psöriyatik Artrit Hastalarında Kan Sklerostin Seviyelerinin Hastalık Aktivitesi İle Periferik Ve Aksiyel İskelet Tutulumuna Dair Subgrupların İncelenmesi" başlıklı ve 2018.140.10.05 nolu prospektif araştırmanız incelenmiş olup, yürütülmesine etik açıdan herhangi bir sakınca olmadığına oybirliği/oyçokluğu ile karar verilmiştir.

NKÜ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof. Dr. Ebru YEŞİLDAĞ	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	---
Prof. Dr. M. Metin DONMA	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>mm</i>
Doç. Dr. Ali Rıza KIZILER	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Ali</i>
Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Yakup</i>
Doç. Dr. Gündüz YÜMÜN	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	---
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Aliye</i>
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL YILDIRIM	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Berna</i>
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Birol</i>
Dr. Öğr. Üyesi Demet ÖZKARAMANLI GÜR	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Demet</i>
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Baki ŞENTÜRK	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Mehmet</i>
Dr. Öğr. Üyesi Sonat Pınar KARA	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Sonat</i>
Dr. Öğr. Üyesi Ufuk COŞKUNKAN	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Ufuk</i>
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Zeynep</i>

Başkan Adına Başkan Yardımcısı Unvanı /Adı/ Soyadı /İmza: Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK

Namık Kemal Mah. Kampüs Cad. No:1 59030
Telefon: (0 282) 250 59 04 - Faks: (0 282) 250 99 28
Elektronik Ağ: <http://tip.nku.edu.tr>

Ayrıntılı Bilgi İçin: Engin Deniz RENÇBER
e- posta: edrencber@nku.edu.tr

8. EK-2 ANKETLER

BASDAI

(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Sorularda belirtilen aktiviteleri ne ölçüde yapabildiğinizi göstermek için lütfen çizgi üzerinde sizi en iyi ifade ettiğini düşündüğünüz yeri işaretleyiniz.

Örnek Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli

Yaşadığınız halsizlik ve yorgunluğunuzun seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

1 Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli

Ankilozan Spondilite bağlı yaşadığınız boyun, bel ve kalça ağrınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

2 Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli

Boyun bel ve kalça haricindeki eklemlerdeki ağrı ve şişliğin seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

3 Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli

Herhangi bir vücut bölgenizdeki dokunma ve baskı sonucu oluşan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

4 Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli

Uyandıktan itibaren olan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

5 Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli

Uyandıktan itibaren olan sabah tutukluğunuz ne kadar sürede geçmektedir?

6 Yok Çok Daha Uzun
Yarım Saat 1 Saat 1,5 Saat 2 Saat

A. Calin, J.-P. Nakachel Rheumatology 1999;38:878-882

BASDAI SKORU = $\frac{1+2+3+4+\left\{\frac{(5+6)}{2}\right\}}{5}$ Hastanın BASDAI Skoru (0-10): _____

BASFI

(Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Sorularda belirtilen aktiviteleri ne ölçüde yapabildiğinizi göstermek için lütfen çizgi üzerinde sizi en iyi ifade ettiğini düşündüğünüz yeri işaretleyiniz.

Örnek	Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız	5
1	Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız	
2	Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız	
3	Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız	
4	Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız	
5	Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız	
6	Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız	
7	Bir yürüme aracı veya merdiven tırabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız	
8	Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız	
9	Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizik tedavi egzersizleri, bahçe işleri veya spor) Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız	
10	Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız	

Calin, A., et al. (1994) Journal of Rheumatology, Vol 21, 2281-5

$$\text{BASFI SKORU} = \frac{1+2+\dots+10}{10} = \text{Hastanın BASFI Skoru (0-10): } \dots$$

SF-36 (Kısa Form 36)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Size en uygun yanıtı verin.

B1 1) Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

Mükemmel	Çok iyi	İyi	Orta	Kötü
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

B2 2) Bir yıl öncesi ile karşılaştığınızda şu anki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesinden	Çok daha iyi	Biraz iyi	Hemen hemen aynı	Biraz daha kötü	Çok daha kötü
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	

Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

	Evet, Çok Kısıtlı	Evet, Biraz Kısıtlı	Hayır, Hiç Kısıtlı Değil
B3 3) Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
4) Bir masayı çekmek, elektrik süpürGESİNİ İTMEK VE AĞIR OLMAYAN SPORLARI YAPMAK GİBİ ORTA DERECELİ ETKİNLİKLER	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
5) Market poşetlerini kaldırmak veya taşımak	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
6) Birkaç kat merdiven çıkmak	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
7) Bir kat merdiven çıkmak	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
8) Eğilmek, diz çökmek, çömelmek, diz çökmek	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
9) Bir kilometreden fazla yürümek	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
10) Birkaç yüz metre yürümek	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
11) Yüz metre yürümek	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
12) Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃

Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
B4 13) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
14) Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
15) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
16) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmada güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor - çaba sarf ettiniz mi?)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
B5 17) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
18) Arzu ettiğinizden daha az işi mi tamamlayabildiniz?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
19) İşinizle veya diğer aktivitelerinizle ilgili işleri her zamanki kadar dikkat vererek yapamadınız mı?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

SF-36 (Kısa Form 36) Sayfa-2

B6

20) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi 1 Çok Az 2 Orta Derecede 3 Epeyce 4 Çok Fazla 5

B7

21) Son 4 hafta içinde vücudunuzda ne kadar ağrı oldu?

Hiç Olmadı 1 Çok Az 2 Hafif 3 Orta 4 Çok 5 Pek Çok 6

B8

22) Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi 1 Biraz etkiledi 2 Orta Derecede 3 Epey Etkiledi 4 Çok Etkiledi 5

Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için, sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

B9

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
23) Kendinizi yaşam dolu olarak hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
24) Çok sinirli biri oldunuz mu?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
25) Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
26) Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
27) Çok enerjik oldunuz mu?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
28) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
29) Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
30) Mutlu, sevinçli bir insan oldunuz mu?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
31) Yorgunluk hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

B10

32) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

Sürekli 1 Çoğu zaman 2 Bazen 3 Ara sıra 4 Hiç bir zaman 5

Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

B11

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
33) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
34) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
35) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
36) Sağlığım mükemmeldir.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Nottingham Sağlık Profili

Nottingham Health Profile (NHP)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıda insanların günlük hayatta karşılaşılabilecekleri bazı problemler sıralanmıştır. Listeye bakınız ve şu anda sahip olduğunuz problem için **Evet**, olmadığınız problem için **Hayır** kutucuğunu işaretleyiniz. Lütfen her soruyu cevaplayınız. Emin değilseniz, şu anda en doğru olduğunu düşündüğünüz cevabı işaretleyiniz.

Ağrı			Sosyal İzolasyon				
		Evet	Hayır		Evet	Hayır	
1	Merdivenleri inerken ve çıkarken ağrım oluyor.	<input type="checkbox"/> 05.83	<input type="checkbox"/> 0	1	Kendimi yalnız hissediyorum	<input type="checkbox"/> 22.01	<input type="checkbox"/> 0
2	Ayakta durduğum zaman ağrım oluyor.	<input type="checkbox"/> 08.96	<input type="checkbox"/> 0	2	İnsanlarla ilişki kurmakta güçlük çekiyorum	<input type="checkbox"/> 19.36	<input type="checkbox"/> 0
3	Pozisyonumu değiştirirken ağrım oluyor.	<input type="checkbox"/> 09.99	<input type="checkbox"/> 0	3	Kendimi hiç kimseye yakın hissetmiyorum	<input type="checkbox"/> 20.13	<input type="checkbox"/> 0
4	Oturduğum zaman ağrım oluyor.	<input type="checkbox"/> 10.49	<input type="checkbox"/> 0	4	İnsanlara yük olduğumu düşünüyorum	<input type="checkbox"/> 22.53	<input type="checkbox"/> 0
5	Yürüdüğüm zaman ağrım oluyor.	<input type="checkbox"/> 11.22	<input type="checkbox"/> 0	5	İnsanlarla geçinmek güç geliyor	<input type="checkbox"/> 15.97	<input type="checkbox"/> 0
6	Geceleri ağrım var.	<input type="checkbox"/> 12.91	<input type="checkbox"/> 0	Alt Bölüm Toplam Puanı (0-100) -----			
7	Dayanılmaz ağrılarım var.	<input type="checkbox"/> 19.74	<input type="checkbox"/> 0				
8	Sürekli ağrılar içindeyim	<input type="checkbox"/> 20.86	<input type="checkbox"/> 0				
Alt Bölüm Toplam Puanı (0-100) -----							

Duygusal Reaksiyonlar			Fiziksel Aktivite				
		Evet	Hayır		Evet	Hayır	
1	Olaylar beni zorluyor	<input type="checkbox"/> 10.47	<input type="checkbox"/> 0	1	Yalnız ev içinde yürüyebiliyorum	<input type="checkbox"/> 11.54	<input type="checkbox"/> 0
2	Beni neyin neşelendirdiğini bile unuttum	<input type="checkbox"/> 09.31	<input type="checkbox"/> 0	2	Eğilmek benim için çok zor	<input type="checkbox"/> 10.57	<input type="checkbox"/> 0
3	Kendimi uçurumun kenarında hissediyorum	<input type="checkbox"/> 07.22	<input type="checkbox"/> 0	3	Hiç yürüyemiyorum	<input type="checkbox"/> 21.30	<input type="checkbox"/> 0
4	Günler zor geçiyor	<input type="checkbox"/> 07.08	<input type="checkbox"/> 0	4	Merdiven inip çıkmakta zorlanıyorum	<input type="checkbox"/> 10.79	<input type="checkbox"/> 0
5	Bugünlerde sık sık hiddetleniyorum	<input type="checkbox"/> 09.76	<input type="checkbox"/> 0	5	Bir yere uzanmakta güçlük çekiyorum	<input type="checkbox"/> 09.30	<input type="checkbox"/> 0
6	Kendimi kontrol edemeyeceğimi hissediyorum	<input type="checkbox"/> 13.99	<input type="checkbox"/> 0	6	Giyinirken zorlanıyorum.	<input type="checkbox"/> 12.61	<input type="checkbox"/> 0
7	Endişelerim gece uyumama engel oluyor	<input type="checkbox"/> 13.95	<input type="checkbox"/> 0	7	Uzun süre ayakta duramıyorum	<input type="checkbox"/> 11.20	<input type="checkbox"/> 0
8	Hayatın çekilmez olduğunu düşünüyorum	<input type="checkbox"/> 16.21	<input type="checkbox"/> 0	8	Sokakta yürümek için yardım gerekiyor	<input type="checkbox"/> 12.69	<input type="checkbox"/> 0
9	Uyanınca kendimi depresyonda hissediyorum	<input type="checkbox"/> 12.01	<input type="checkbox"/> 0	Alt Bölüm Toplam Puanı (0-100) -----			
Alt Bölüm Toplam Puanı (0-100) -----							

Enerji			Bölüm 2						
		Evet	Hayır	Toplam Skor (0-7)					
1	Enerjim kısa sürede tükeniyor.	<input type="checkbox"/> 24.00	<input type="checkbox"/> 0	Sağlık durumunuz nedeniyle aşağıdaki durumlarda problem yaşıyor musunuz?					
2	Her şey çaba harcamamı gerektiriyor.	<input type="checkbox"/> 36.80	<input type="checkbox"/> 0	1	Çalıştığınız işte	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>		
3	Her zaman yorgunum	<input type="checkbox"/> 39.20	<input type="checkbox"/> 0	2	Yemek, temizlik, tamir gibi işlerinde	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>		
Alt Bölüm Toplam Puanı (0-100) -----						3	Dışarı çıkmak, arkadaş ziyareti, sinema gibi sosyal faaliyetlerde	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
						4	Evdeki diğer insanlarla ilişkilerde	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
						5	Cinsel hayatınızda	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
						6	Hobi gibi aktiviteler yapmakta	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
						7	Tatil zamanlarında	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>

Uyku			
		Evet	Hayır
1	Uyku ilacı alıyorum	<input type="checkbox"/> 22.37	<input type="checkbox"/> 0
2	Sabah erken saatte istemeden uyanıyorum	<input type="checkbox"/> 12.57	<input type="checkbox"/> 0
3	Gece uykum kaçıyor	<input type="checkbox"/> 27.26	<input type="checkbox"/> 0
4	Uyumakta güçlük çekiyorum	<input type="checkbox"/> 16.10	<input type="checkbox"/> 0
5	Gece uykum çok kötü	<input type="checkbox"/> 21.70	<input type="checkbox"/> 0
Alt Bölüm Toplam Puanı (0-100) -----			

S. M. Hunt, J. McEwen (1985) J R Coll Gen Pract. 1985 Apr; 35(273): 185-188

1. Bölüm Toplam Profil Puanı (0-600): -----

2. Bölüm Toplam Profil Puanı (0-7): -----